

---

Aus der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
des Kepler Universitätsklinikums Linz

Vorstand: Primar Dr. med. univ. Dr. med. dent. Michael Malek

**Minimierung des Transfusionsbedarfs in der pädiatrischen  
Kraniosynostosenchirurgie durch ein neues lokales Hämostatikum  
(SeraSeal®)**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Raphael Franz Stehrer

aus  
Kirchdorf an der Krems

Jahr  
2017

---

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Jacob
Mitberichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Aurelia Peraud
	Prof. Dr. med. Rainer Grantzow
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Primar Prof. Dr. med. Jens Meier
	Primar Dr. med. univ. Dr. med. dent. Michael Malek
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	09.02.2017

*Meinen lieben Eltern gewidmet,  
die mir all dies erst ermöglicht haben.*

Anmerkung: Per 31.12.2015 schlossen sich das Allgemeine Krankenhaus der Stadt Linz, die Landes-, Frauen- und Kinderklinik Linz sowie die Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg Linz zum Kepler Universitätsklinikum Linz zusammen. Da die für diese Arbeit relevanten Operationen sowie die Datenerhebung vor diesem Zeitpunkt stattgefunden haben, werden im Folgenden noch die ehemaligen Klinikbezeichnungen verwendet.

Um den Lesefluss nicht zu beeinträchtigen, verzichte ich in dieser Arbeit absichtlich auf die Verwendung des Binnen-I bzw. auf die getrennte Erwähnung von männlichen und weiblichen Begriffsformen sowie „Patient“ und „Patientin“. Selbstverständlich sind jedoch sowohl weibliche wie auch männliche Kinder in die Studie eingeschlossen, die von mir alle durch die Verwendung des Begriffs „Patient“ gleichermaßen gemeint sind.

» *Blut ist ein ganz besonderer Saft.* «

*Johann Wolfgang von Goethe in Faust I*

# Inhalt

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1	HISTORISCHER ÜBERBLICK UND ALLGEMEINE EINFÜHRUNG .....	1
1.2	EINTEILUNG UND EPIDEMIOLOGISCHE DATEN .....	3
1.2.1	Syndromale Kraniosynostosen .....	4
1.2.2	Nicht-syndromale Kraniosynostosen .....	4
1.2.2.1	Scaphocephalus .....	5
1.2.2.2	Trigonocephalus .....	5
1.2.2.3	Plagiocephalus.....	5
1.2.2.4	Brachycephalus .....	6
1.2.2.5	Oxycephalus .....	6
1.3	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE .....	7
1.4	SYMPTOMATIK, BEHANDLUNGSNOTWENDIGKEIT UND THERAPIE.....	9
1.4.1	Warum behandeln?.....	9
1.4.2	Operative Therapie in Linz.....	10
1.5	BLUTVERLUST ALS FOLGENSCHWERE KOMPLIKATION DER OPERATIVEN THERAPIE .....	11
1.5.1	Rationaler Einsatz von Blutprodukten.....	12
1.5.2	Unerwünschte Wirkungen.....	13
1.5.2.1	Akut auftretende Nebenwirkungen.....	13
1.5.2.2	Verzögert auftretende Nebenwirkungen.....	16
1.5.3	Transfusion in Zusammenhang mit Outcome, Effektivität und Nutzen .....	18
1.5.4	Kostenfaktor .....	20
1.5.5	Bevölkerungsentwicklung .....	21
1.5.6	Zusammenfassung.....	21
1.6	WIE BLUT SPAREN? .....	22
1.6.1	Überblick über das Konzept „Patient Blood Management“ (PBM) .....	22
1.6.2	Auflistung von möglichen blutsparenden Maßnahmen zur Reduktion des perioperativen Fremdblutbedarfs .....	23
1.6.2.1	Präoperativ .....	23
1.6.2.2	Intraoperativ .....	23
1.6.2.3	Postoperativ.....	26
1.7	SERASEAL® .....	27
1.7.1	Bestandteile .....	27
1.7.2	Wirkungsweise.....	27
1.7.3	Verfügbare Applikationsformen .....	27
1.7.4	Anwendung.....	28
1.7.5	Wirksamkeit.....	28
1.8	ZIEL DIESER ARBEIT .....	28

<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>29</b>
2.1	STUDIENDESIGN.....	29
2.1.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien .....</i>	<i>29</i>
2.1.2	<i>Ethikkommission und Aufklärung.....</i>	<i>30</i>
2.2	OPERATION UND ANÄSTHESIE .....	30
2.3	TOPISCHE HÄMOSTASE .....	32
2.4	ERHOBENE PARAMETER ZUR BESTIMMUNG DES TRANSFUSIONSBEDARFS.....	32
2.4.1	<i>Hauptzielgröße und Nebenzielgrößen .....</i>	<i>33</i>
2.5	STATISTISCHE ANALYSE.....	34
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>35</b>
3.1	ALLGEMEINE PARAMETER.....	36
3.2	PRÄOPERATIVES LABOR .....	37
3.3	TRANSFUSIONSBEDARF.....	43
3.4	OPERATIVER VERLAUF .....	48
3.5	POSTOPERATIVES LABOR.....	51
<b>4</b>	<b>DISKUSSION.....</b>	<b>54</b>
4.1	ERGEBNISSE.....	54
4.2	STELLENWERT VON SERASEAL®.....	55
4.3	BLUTVERLUST ALS AKTUELLES THEMA.....	56
4.4	VERGLEICHBARKEIT BEIDER GRUPPEN .....	56
4.5	NEBENWIRKUNGEN.....	59
4.6	EINSCHRÄNKUNGEN .....	60
4.7	SCHLUSSFOLGERUNG.....	61
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNGEN .....</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Historischer Überblick und allgemeine Einführung

Schon seit jeher beschäftigen den Menschen das Aussehen, die Gestalt und die Maße des Körpers. Fast jedem ist der Vitruvianische Mann bekannt, dessen berühmtestes Beispiel von *Leonardo da Vinci* rund um 1492 gemalt wurde. *Da Vinci* veranschaulichte dabei die Theorie des wohlgeformten Menschen (*homo bene figuratus*) von *Vitruv*, einem römischen Ingenieur und Architekten, der im ersten Jahrhundert vor Christus gelebt hat. Die Proportionsstudie zeigt, dass die Vermessung des Körpers und der Körperbau schon damals hohes Interesse hervorriefen (*Schuchart* 2011).

So ist es auch nicht verwunderlich, dass die Schädelform Teil einer Vielzahl von Untersuchungen und Studien ist. 1764 setzte sich *Daubenton* mit der unterschiedlichen Lage des Foramen magnum an Mensch und Tier auseinander und leistete einen ersten Beitrag zur Lehre der Kranimetrie als Teilgebiet der Morphometrie (*Daubenton* 1764). Sie wurde jedoch Basis rassistischer Auswüchse und wird deswegen heute nicht mehr praktiziert (*Gould* 1981).

Einen anderen Weg beschritt der Anatom *Gall* Ende des 18. Jahrhunderts. In einem Brief an *Joseph F. Freiherr* schrieb er über die Möglichkeit, „(...) mehrere Fähigkeiten und Neigungen aus dem Baue des Kopfes und Schedels zu erkennen.“ Er begründete die Lehre der Phrenologie und postulierte einen Zusammenhang der Schädelform mit dem Charakter und der Intelligenz des jeweiligen Menschen (*Gall* 1798).

*Otto* befasste sich 1830 bei Mensch und Tier mit der Pathologie der Schädelnähte und der vorzeitigen Verknöcherung von Schädelnähten, den Kraniosynostosen (*Otto* 1830). Als Ursache für die Kraniosynostosen sah *Otto* ein Trauma in der Fetalentwicklung oder bei der Geburt. Er erkannte bereits, dass die Deformierung des Kopfes auf der Verknöcherung von Schädelnähten basiert und der Kopf dann kompensatorisch an einer anderen Stelle weiter wächst.

*Virchow* führte dann die Überlegungen von *Otto* 1851/52 in seiner Publikation „Über den Cretinismus, namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen“ weiter.



Er beschrieb, dass sich der Schädel nur dann gleichmäßig entwickeln kann, wenn alle vorhandenen Schädelnähte intakt sind. Verknöchert eine Schädelnaht jedoch frühzeitig, so ist dem Schädelwachstum „(...) an dieser Stelle eine unübersteigerliche Grenze gesetzt“. Auf Grund dieser Gegebenheit ist das Wachstum im senkrechten Winkel zur Naht nicht mehr möglich und wird durch ein übermäßiges Wachstum in Richtung der betroffenen Naht kompensiert.

Daher lässt sich jeder pathologisch verknöcherten Naht eine daraus resultierende - typische - pathologische Schädelform zuordnen (*Virchow* 1851/1852, *Persing, Jane et al.* 1989).

Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurde weiters die Ätiologie der Erkrankung erforscht, wobei neben der Theorie von *Virchow* besonders die von *Moss* und *Park & Powers* zu erwähnen sind (*Park und Powers* 1920, *Moss* 1959). Es wurde unter anderem versucht, eine allgemein gültige Einteilung zu schaffen sowie optimale Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. Viele Wissenschaftler beteiligten sich erfolgreich an der Erforschung von Kraniosynostosen. *Persing, Kreiborg, Sear, Tessier, Marchac, Renier, Muenke, Wilkie, Graham* oder *Cohen* sind nur einige wenige Namen von vielen, die an dieser Stelle aufzuzählen sind (*Cohen und MacLean* 2000). Weltweit bildeten sich im 20. Jahrhundert multidisziplinäre Zentren und Teams, die oftmals aus einem Plastischen Chirurgen und einem Neurochirurgen bestanden, wie zum Beispiel *Tessier-Delbet* in Paris, *Converse/McCarthy-Epstein* in New York, *Marchac-Renier* in Paris, *Munro-Hoffman* in Toronto oder *Edgerton/Persing-Jane* in Charlottesville (*McCarthy* 1989). Es wurden Verbände für kraniofaziale Chirurgie gegründet<sup>1</sup> und bald wurden Kongresse abgehalten, wie zum Beispiel im April 1986 „The First International Workshop on Craniosynostosis“ in Charlottesville, Virginia (*Persing, Edgerton et al.* 1989). Experten tauschten sich aus und das Wissen rund um Kraniosynostosen vermehrte sich zum Wohle der Patienten.

Noch heute stellt die operative Versorgung von Kraniosynostosen eine hohe Anforderung an die Medizin dar. Besonders der hohe Blutverlust ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen. Dieser Blutverlust geht oftmals mit einer hohen Rate an Fremdbluttransfusionen einher, wodurch weitere Komplikationen entstehen können (*van Uiter, Megens et al.* 2011, *Pietrini* 2013). In diesem Sinne ist eine Reduktion des Fremdblutbedarfs, wie sie die vorliegende Arbeit zum Thema hat, nach dem Stand der heutigen Wissenschaft nur von Vorteil, um das Outcome der jungen Patienten zu verbessern.

---

<sup>1</sup> International Society of Craniofacial Surgery ([www.iscfs.org](http://www.iscfs.org)), European Society of Craniofacial Surgery ([www.escfs.org](http://www.escfs.org)), American Society of Craniofacial Surgery ([www.ascfs.org](http://www.ascfs.org))

## 1.2 Einteilung und epidemiologische Daten

Die Prävalenz von Kraniosynostosen wird mit ca. drei bis fünf Erkrankungen pro 10.000 Lebendgeburten angegeben (*Kimonis, Gold et al. 2007*).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Kraniosynostosen einzuteilen. *Michael Cohen* unterteilt drei große Gruppen:

Primär unterscheidet er zwischen einfachen und multiplen Kraniosynostosen. Er bezieht sich dabei auf die betroffenen Schädelnähte. Ist nur eine Schädelnaht vorzeitig verknöchert, handelt es sich um eine einfache Kraniosynostose. Sobald zwei oder mehr Nähte gleichzeitig betroffen sind, spricht *Cohen* von einer multiplen Kraniosynostose (*Cohen 1980*).

Weiters unterscheidet er primäre von sekundären Kraniosynostosen. Stellt eine vorzeitige Verknöcherung einer Schädelnaht an sich eine primäre Kraniosynostose dar, so handelt es sich bei einer Nahtverknöcherung auf Grund einer anderweitigen Pathologie um eine sekundäre Kraniosynostose. Zum Beispiel wurden Fälle von Kindern mit Hydrozephalus beschrieben, bei denen eine Kraniosynostose nach einer Shuntoperation aufgetreten ist (*Roberts und Rickham 1970*). Auch eine Mikrozephalie kann Ursache für eine sekundäre Kraniosynostose sein. In diesem Fall fehlt auf Grund des verminderten Wachstums des Gehirns der Druck auf die Schädelnähte und der fehlende Druck führt so zu einer vorzeitigen Verknöcherung (*Cohen 1980*). Auch das Rauchen von Zigaretten während der Schwangerschaft erhöht das Risiko einer Kraniosynostose signifikant (*Cournot, Assari-Merabtene et al. 2005*).

Darüber hinaus unterscheidet er nicht-syndromale Kraniosynostosen von syndromalen Kraniosynostosen. Nicht-syndromale Kraniosynostosen kommen isoliert vor. Von syndromalen Kraniosynostosen spricht man, wenn der Betroffene im Sinne eines Syndroms an anderen – auch extrakraniellen – Symptomen leidet (*Cohen 1980*).

### 1.2.1 Syndromale Kraniosynostosen

Bei 15 Prozent aller vorkommenden Kraniosynostosen handelt es sich um eine syndromale Form (*Renier, Lajeunie et al.* 2000). Es sind bereits über 180 verschiedene Syndrome bekannt, die mit Kraniosynostosen assoziiert sind (*Kimonis, Gold et al.* 2007). Die geläufigsten Syndrome davon sind das Apert-, das Crouzon-, das Pfeiffer-, das Muenke- sowieso das Saethre-Chotzen-Syndrom (*Derderian und Seaward* 2012). Da in der vorliegenden Arbeit syndromale Kraniosynostosen auf Grund der damit einhergehenden weiteren krankheitsbedingten Veränderungen wie zum Beispiel Gefäßmalformationen oder Herzfehlern und dem daraus möglicherweise erhöhten perioperativen Blutverlust ausgeschlossen sind (siehe Kapitel 2 Material und Methoden), wird an dieser Stelle auf weitere Erläuterungen hierzu verzichtet.

### 1.2.2 Nicht-syndromale Kraniosynostosen

Mittlerweile hat sich die Einteilung anhand der Schädelform gegenüber der Einteilung nach den betroffenen Nähten durchgesetzt. Die dadurch entstehenden Schädelformen sind dabei typisch für die jeweils betroffene Schädelnaht (*Zöller und Mühling* 2012). *Marchac* und *Renier* unterscheiden zwischen fünf verschiedenen Schädelformen (*Marchac und Renier* 1982):

- Scaphocephalus
- Trigonocephalus
- Plagiocephalus
- Brachycephalus
- Oxycephalus

Die Prävalenz von nicht-syndromalen Kraniosynostosen wird mit ca 1 : 2.100 in Frankreich und 3,1 : 10.000 in Victoria, Australien, angegeben (*Lajeunie, Le Merrer et al.* 1995, *Lee, Hutson et al.* 2012).

### 1.2.2.1 Scaphocephalus

Der Scaphocephalus ist mit 40 Prozent aller nicht-syndromalen Kraniosynostosen die am häufigsten vorkommende, isolierte Kraniosynostose mit einer ungefähren Prävalenz von 1 : 5.000 Kindern und einer familiären Häufung von zwei bis sechs Prozent. Betroffen sind dabei 3,5-mal so viele Mädchen wie Jungen (*Anderson und Geiger 1965, Hunter und Rudd 1976, Lajeunie, Le Merrer et al. 1996*). Es handelt sich um eine vorzeitige Verknöcherung der Sagittalnaht mit einem dadurch folgenden Längenwachstum des Schädels in anterior-posteriorer Richtung mit oftmals zu erkennendem Knochenwulst im Sagittalnahtbereich (*Freudlsperger, Castrillón-Oberndorfer et al. 2013*). Das Erscheinungsbild geht mit einem langen, schmalen Schädel einher, der auch schon bei der Geburt zu erkennen sein kann (*Zöller und Mühling 2012*).

### 1.2.2.2 Trigonocephalus

Beim Trigonocephalus handelt es sich um eine vorzeitige Verknöcherung der metopischen Naht. Dies führt zu einer Aufwulstung im Bereich der Stirnmitte, die bei einigen Patienten als Knochenleiste zum Vorschein tritt. Die Stirn scheint somit schmal, hoch und flach im Vergleich zum verbreiterten Hinterkopf. Oft geht das Krankheitsbild mit einem Hypotelorismus einher, wobei das Mittelgesichtswachstum so gut wie unbeeinflusst bleibt (*Zöller und Mühling 2012, Freudlsperger, Castrillón-Oberndorfer et al. 2013*).

### 1.2.2.3 Plagiocephalus

Beim Plagiocephalus wird zwischen vorderem und hinterem Plagiocephalus unterschieden, je nachdem ob es sich um eine unilaterale Verknöcherung der Koronar- oder Lambdanaht handelt. Die Deformität kann oft schon bei der Geburt zu sehen sein, muss aber klar von einem lagerungsbedingten Plagiozephalus abgegrenzt werden. (*Zöller und Mühling 2012, Freudlsperger, Castrillón-Oberndorfer et al. 2013*). Ist die Koronarnaht betroffen, entsteht eine asymmetrische Stirn mit abgeflachter Supraorbitalregion ipsilateral mit kontralateraler Vorwölbung der Stirn und des supraorbitalen Rands. Die gesamte Gesichtsachse sowie die Augenachse neigen sich zur gesunden Seite. Die Erkrankung kann bis hin zum Tortikollis führen (*Gattinger und Obwegeser 2002, Ursitti, Fadda et al. 2011, Zöller und Mühling 2012*).

Bei der äußerst selten vorkommenden Lambdanahtsynostose beobachtet man eine ipsilaterale okzipitale Abflachung mit kompensatorischer kontralateraler Vorwölbung (*Freudlsperger, Castrillón-Oberndorfer et al.* 2013).

#### **1.2.2.4 Brachycephalus**

Beim Brachycephalus leidet das Kind an einer bicoronaren Synostose. Dies äußert sich in einem kurzen und breiten Schädel (*Ursitti, Fadda et al.* 2011). Gleichzeitig sind die Schädelbasisnähte betroffen, wobei die Fehlbildung somit auch auf das Viszerokranium bis in das stomatognathe System übergeht. Es besteht ein Hypertelorismus, eine hypoplastische Maxilla und ein zirkulär offener Biss (*Zöller und Mühling* 2012). Eine Koronarsynostose, und in Folge eine Koronarstenose, kommt aber auch bei vielen syndromalen Fällen vor (*Gattinger und Obwegeser* 2002).

#### **1.2.2.5 Oxycephalus**

Eine beidseitige Koronarnahtsynostose führt zum Krankheitsbild des Oxycephalus, welches durch das kompensatorische Wachstum in Richtung der betroffenen Naht zu einer hohen und flachen Stirn führt. Der Schädel ist dabei in transversaler Richtung verbreitert und in sagittaler Richtung verkürzt (*Zöller und Mühling* 2012). Typisch für das Krankheitsbild sind ein nur schwach ausgeprägter Nasofrontalwinkel und hypoplastische Supraorbitalwülste, wodurch eine beidseitige Protrusio bulbi entstehen kann (*Zöller, Kübler et al.* 2003). Auf Grund der symmetrischen Ausprägung der Fehlbildung wird das Krankheitsbild häufig nicht gleich im frühen Säuglingsalter diagnostiziert, sondern erst beim Auftreten funktioneller Störungen bzw. starker Formen erkannt. Der intrakranielle Druck ist dabei meist stark erhöht und auf der Kalotteninnenseite finden sich generalisiert ausgeprägte Impressiones digitatae (*Zöller, Kübler et al.* 2003, *Zöller und Mühling* 2012).

### 1.3 Ätiologie und Pathogenese

Um die Entstehung von Kraniosynostosen zu erklären, gibt es viele verschiedene Theorien und Ansatzpunkte. Neben der Theorie von *Virchow* gehören die von *Moss* und *Park & Powers* zu den drei klassischen Theorien (*Cohen* 1989).

Die Theorie von *Moss* stellte das Gegenteil zur Theorie von *Virchow* dar. Er hielt eine primäre Fehlbildung der Schädelbasis für ausschlaggebend, welche dann sekundär in einem vorzeitigen Schluss von Schädelnähten resultiert (*Moss* 1959). Bei *Park & Powers* ist nicht die pathologische Veränderung der Nähte an sich ausschlaggebend, sondern sie postulierten eine übergreifende Entwicklungsstörung der knochenbildenden Matrix. Diese sei für die Dysplasie der Schädelbasis, für Nahtsynostosen wie auch für begleitende Extremitätenfehlbildungen verantwortlich (*Park und Powers* 1920, *Zöller und Mühling* 2012).

Heute geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus, obwohl eine definitive Aussage über die Ätiopathogenese derzeit noch nicht möglich ist. Doch in den letzten Jahren häuften sich die Hinweise auf molekularbiologische Veränderungen als Teil der Ätiologie (*Zöller und Mühling* 2012).

Besonders bei den syndromalen Kraniosynostosenerkrankungen konnten immer mehr Genveränderungen gezeigt werden. So konnten *Jabs et al.* im Jahr 1993 bei einer Familie aus Boston, die an einer autosomal dominant vererbaren syndromalen Kraniosynostosenform litt, eine Mutation des Gens muscle segment homeobox 2 (MSX 2) feststellen (*Jabs, Muller et al.* 1993). Die Mehrzahl der heute bekannten genetischen Mutationen, die zu syndromalen Kraniosynostosenerkrankungen führen, betrifft die Fibroblast growth factor receptor (FGFR) Gene. So finden sich Mutationen im FGFR 1 (Pfeiffer Syndrom), FGFR 2 (Apert, Crouzon, Pfeiffer, Saethre-Chotzen Syndrom) sowie FGFR 3 (Crouzon).

Mutationen in den Genen von FGFR 2, FGFR 3, TWIST 1 (upstream regulator of FGFRs) und EFNB 1 (ephrin B, encoding fibrillin1) sind für ca. 25 Prozent aller Kraniosynostosen verantwortlich.

Auch Mutationen der cytochrome P450 oxidoreductase (POR) oder Fibrillin 1 (FBN 1) Gene sowie chromosomale Veränderungen können Ursachen von Kraniosynostosen sein (*Wilkie 1997, Bochukova, Roscioli et al. 2009, Panigrahi 2011, Jezela-Stanek und Krajewska-Walasek 2013*).

Die nichtsyndromale Kraniosynostosenerkrankung tritt sporadisch auf, so dass möglicherweise von einer Neumutation auszugehen ist. Das Vorkommen von familiär gehäuft auftretenden Kraniosynostosen wird zwischen acht und 14 Prozent angegeben. Dies hängt jedoch von der verknöcherten Naht ab und variiert zum Teil stark auch außerhalb dieses Bereiches (*Lajeunie, Le Merrer et al. 1995, Cohen und MacLean 2000*).

Für die Prognose ist dabei von Bedeutung, ob die Nähte im Bereich der Schädelbasis betroffen sind oder ob der Schaden auf die Schädelkalotte beschränkt ist. Ist die Schädelbasis mit betroffen, so resultiert dies in einer ausgeprägten Wachstumsheftung im Neuro- wie auch im Viszerokranium, wobei der intrakranielle Druck meist höher und das Wachstum ungünstiger ist (*Zöller, Kübler et al. 2003*).

## 1.4 Symptomatik, Behandlungsnotwendigkeit und Therapie

### 1.4.1 Warum behandeln?

Die Schädelform ist als struktureller Aspekt der Symptomatik zu sehen, wobei jedoch auch der funktionelle Aspekt einer Kraniosynostosenerkrankung schwerwiegende Folgen haben kann. So kann eine unbehandelte Kraniosynostose durch ein entstehendes Missverhältnis von Schädelvolumen und Gehirn zu einem erhöhten Hirndruck und somit zu einer Kraniostenose führen (*Schüller 1929, Zöller und Mühling 2012*). Die Folgen können verheerend sein: Eine Balkenakinese, Liquorzirkulationsstörungen mit daraus folgendem Hydrozephalus, Hirnatrophie mit funktionellen Störungen und mentaler Retardierung, eine Optikusatrophie bedingt durch ein Papillenödem mit Visusverschlechterung bis hin zur Blindheit sind beschrieben worden. Klinisch kann sich dies beim Kind durch Unruhe, Weinen, Erbrechen, Trinkschwäche, Gedeihstörungen, Schlafstörungen oder zerebrale Krampfanfälle äußern (*Renier, Lajeunie et al. 2000, Zöller und Mühling 2012*).

Da die Kraniostenose ein dynamischer Prozess ist, wird die Symptomatik im Laufe der Jahre stärker. Grundsätzlich besteht bei jeder Kraniosynostose die Möglichkeit dieser schwerwiegenden Folgen, ob es dazu kommt hängt jedoch von den jeweils betroffenen Nähten ab. So ist die Wahrscheinlichkeit der Zunahme des intrakraniellen Drucks höher, je mehr Suturen betroffen sind, wenn es sich um eine syndromale Form handelt und je älter das Kind ist (*Cohen 1980, Gault, Renier et al. 1992, Renier, Lajeunie et al. 2000, Freudlsperger, Castrillón-Oberndorfer et al. 2013*).

Natürlich hat auch die strukturelle Veränderung des Schädels eine Auswirkung auf das Kind, das dadurch in seiner psychischen Entwicklung beeinflusst sein kann. Somit ist es wichtig, die Erkrankung früh zu diagnostizieren, um durch ein interdisziplinäres Team eine möglichst frühe Therapie einleiten zu können (*Zöller und Mühling 2012*).



Laut *Freudlsperger et al.* ist noch nicht klar ob eine chirurgische Intervention einer mentalen Entwicklungsverzögerung vorbeugen kann. Die Indikationsstellung kann daher nur das Ergebnis von funktioneller, psychosozialer und kosmetischer Evaluation durch ausgewiesene Experten auf dem jeweiligen Gebiet sein (*Freudlsperger, Castrillón-Oberndorfer et al.* 2013).

#### **1.4.2 Operative Therapie in Linz**

Für alle Anomalieformen wird in Bauch- oder Rückenlage nach Unterspritzung des Incisionsbereichs mit einem Lokalanästhetikum (Xylanaest® 1% mit Epinephrin 1:200.000, Gebro Pharma GmbH, Fieberbrunn, Österreich) eine bicornare, wellenförmig angelegte Schnitttechnik bis in den oberen Tragusrand hineinreichend angewendet. Als Schneidinstrument dient eine Kauternadel (Utah OptiMicro® Needle, Utah Medical Products, Inc., Midvale, USA). Die Blutstillung im Hautlappen erfolgt durch eine bipolare stromführende Pinzette (KLS Martin Non-Stick®, KLS Martin Group, Tuttlingen, Deutschland). Nach dem Durchtrennen des Periosts wird der Galea-Periostlappen entsprechend mobilisiert und mit Skalpklammern (Kopfhautklammern, Mod. Koeln, Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) versorgt. Nach dem Anzeichnen der Knochenschnitte und Trepanationsstellen gemäß der präoperativen Planung werden nun mit dem Schädeltrepanbohrer (HILAN® System, Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) Bohrlöcher durch den Schädelknochen angelegt. Mit dem Craniotom (HILAN®-System, Aesculap AG & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland) werden die Bohrlöcher verbunden und die osteotomierten Knochenteile unter Schonung der Dura abgehoben.

In Fällen eines Trigenocephalus oder frontalen Plagiocephalus wird ein „frontal bar“ mit einer piezoelektrischen Säge (CORE® System, Stryker Corporation, Kalamazoo, USA) umschnitten und abgehoben. Nach der Umformung der Knochenteile erfolgt die Positionierung gemäß der präoperativen Planung. Die Osteosynthesen werden hierbei in allen Fällen durch resorbierbare Platten und Schrauben (LactoSorb® SE System, Biomet, Inc., Warsaw, USA) durchgeführt.

Nach dem Einlegen von zwei Redondrains (Redondrainage 500 mm, P. J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln, Deutschland) erfolgt der Wundverschluss in zwei Schichten mit resorbierbarem Nahtmaterial (Vicryl rapide®, Johnson & Johnson Corporation, New Brunswick, USA). Ein Druckverband wird nach dem Ende der Operation angelegt.

## 1.5 Blutverlust als folgenschwere Komplikation der operativen Therapie

Die schwerwiegendste Komplikation in der pädiatrischen Kraniosynostosenchirurgie ist der Blutverlust, der oft mit einem großen Bedarf an allogenen Blutprodukten einhergeht, um einen kritischen Abfall der Hämoglobinkonzentration im Blut zu vermeiden (*van Uiter, Megens et al. 2011, Pietrini 2013*). Schwerwiegende Blutungsquellen sind hierbei die Venae emissariae, die nach der Abtragung des Galea-Periostlappens vom knöchernen Schädel exponiert werden. Um unnötige Transfusionen zu vermeiden, werden die Venae emissariae standardmäßig mit Knochenwachs verschlossen, um den Blutverlust möglichst gering zu halten. Dies gelingt bei den weniger häufig vorkommenden, größeren Venae emissariae zufriedenstellend. Bei den vielen kleinen, diffus blutenden Venae emissariae kann jedoch mit Knochenwachs eine schnelle, zufriedenstellende Blutstillung nur sehr schwer und oftmals gar nicht komplett gelingen.

Konsequenterweise ist es notwendig und nur von Vorteil, die diffuse Blutung aus den kleinen Venae emissariae ausreichend zu minimieren, respektive zum Stillstand zu bringen. Nur so kann der hohe Transfusionsbedarf ursächlich behandelt werden, um die damit einhergehenden Risiken und Nebenwirkungen einer Transfusion zu reduzieren.

Außerdem wäre es von Vorteil, den Gebrauch von Knochenwachs zur Blutstillung einzuschränken. Denn die Verwendung von Knochenwachs kann möglicherweise die Wundheilung stören und zu postoperativen Wunddefekten führen (*Gibbs, Kakis et al. 2004, Wellisz, An et al. 2008*). Weiters wird in der Literatur von einer verminderten ossären Neubildungsrate und postoperativer Fibrose nach Gebrauch von Knochenwachs berichtet (*Raposo-Amaral, Almeida et al. 2011*). Knochenwachs verbleibt postoperativ als Fremdkörper erhalten und es wurde sogar von klinischen Fällen berichtet, bei denen sich Fremdkörpergranulome nach Anwendung von Knochenwachs gebildet haben (*Wolvius und van der Wal 2003, Hill, Little et al. 2013*).

### 1.5.1 Rationaler Einsatz von Blutprodukten

Die moderne Transfusionsmedizin stellt in heutigen Therapiekonzepten einen wichtigen Aspekt dar. So wären ohne sie Hochdosismethoden bei hämatologischen und soliden Tumoren, sowie große operative Eingriffe oder ein suffizientes Traumamanagement nicht möglich (*Geisen, Müller et al.* 2013). Die indizierte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) kann somit potenziell Leben retten. Ein Indikationsbeispiel wäre die anämische Hypoxie, wenn sie so schwer ist, dass gesundheitliche Schäden drohen würden und eine andere gleichwertige Therapie nicht möglich wäre (*Bundesärztekammer* 2014). Hier ist sie eine schnellwirkende Therapie, deren Indikation streng gestellt und individuell auf den Patienten abgestimmt werden muss (*Geisen, Müller et al.* 2013).

Es ist heutzutage eine weit verbreitete Auffassung, dass „Bluttransfusionen“ so sicher sind wie noch nie zuvor. Doch es muss einem bewusst sein, dass so gut wie jeder therapeutische Eingriff auch Nebenwirkungen haben kann. Der deutsche Pharmakologe *Gustav Kuschinsky* (1904-1992) geht sogar noch weiter: „Wenn behauptet wird, dass eine Substanz keine Nebenwirkung zeigt, so besteht der dringende Verdacht, dass sie auch keine Hauptwirkung hat“.

In letzter Zeit häufen sich Studien über die Risiken und den Mangel an Effizienz von EK Transfusionen im klinischen Umfeld (*Isbister, Shander et al.* 2011). Denn nicht nur bei der Verabreichung von EK Transfusionen, sondern allgemein beim Gebrauch von Blutprodukten kann eine Vielzahl von unerwünschten Wirkungen auftreten. Diese Kurz- sowie Langzeiteffekte reichen von transfusionsbedingten Infektionen und Proteinopathien, hämolytischen Reaktionen bis hin zur transfusionsassoziierten zirkulatorischen Überladung (TACO) oder transfusionsassoziierten akuten Lungeninsuffizienz (TRALI) sowie zur erhöhten Letalität nach Transfusionen (*Geisen, Müller et al.* 2013, *Gombotz* 2013). In der operativen Medizin ist die Gabe von EK sogar mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität und Komplikationsrate nach Operationen assoziiert (*von Heymann und Krämer* 2011).

## 1.5.2 Unerwünschte Wirkungen

*Debeir et al.* berichteten 1999 über eine Zwischenfallrate von 0,23 Prozent bei transfundierten allogenen Blutprodukten (*Debeir, Noel et al.* 1999). Laut *Williamson, Cohen et al.* (2000) tritt bei einer von 16.000 Bluttransfusionen ein nicht tödlicher, aber schwerwiegender Zwischenfall auf. *Karim et al.* beobachteten an ihrem Institut in Pakistan zwischen 2006 und 2012 eine Rate an Zwischenfällen von 1,16 auf 1000 verabreichte Blutprodukte (*Karim, Moiz et al.* 2014).

Die unerwünschten Wirkungen von Blutprodukttransfusionen können nach verschiedenen Einteilungsprinzipien klassifiziert werden. So kann zum Beispiel zwischen immunologisch vermittelten und nicht immunologisch vermittelten Transfusionsreaktionen, oder akuten und verzögerten Reaktionen unterschieden werden (*Geisen, Müller et al.* 2013). Diese Einteilung orientiert sich an der Klassifikation der unerwünschten Wirkungen, wie sie in der aktuellen Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zu finden ist (*Bundesärztekammer* 2014).

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen umfassen Fieber, Schüttelfrost und Urtikaria. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen umfassen je nach verabreichtem Produkt akute hämolytische Transfusionsreaktionen (nach Gabe von EK), TRALI (nach Gabe von Frischplasma und Thrombozytenkonzentrat (TK)) sowie Reaktionen infolge bakteriell kontaminierter Komponenten (insbesondere nach Gabe von TK) (*Bundesärztekammer* 2014).

### 1.5.2.1 Akut auftretende Nebenwirkungen

#### 1.5.2.1.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom Soforttyp

Bei einer hämolytischen Transfusionsreaktion reagieren Alloantikörper im Empfängerserum auf Antigene von transfundierten Erythrozyten während oder innerhalb von 24 Stunden nach einer Bluttransfusion. So sind sie eine typische Komplikation bei AB0-inkompatibler Transfusion. Es wird dabei zwischen einer Major- und Minor-Inkompatibilität unterschieden. Bei einer Major-Inkompatibilität reagieren Alloantikörper des Empfängers mit Erythrozyten des Spenders (zum Beispiel bei EK oder Granulozytenkonzentraten).

Bei einer Minor-Inkompatibilität reagieren transfundierte Antikörper mit den Erythrozyten des Empfängers (zum Beispiel bei Frischplasma oder Serumkonserven) (*Strobel* 2004).

Die Ernsthaftigkeit solch einer Reaktion zeigt die Epidemiologie: Im britischen Hämovigilanzsystem hatten zwischen 1996 und 2002 61 Prozent aller Meldungen ihren Ursprung in einer Fehltransfusion durch fehlerhafte Zuordnung von Blutkomponenten (*Bundesärztekammer* 2014). Ca. 70 Prozent aller tödlichen hämolytischen Transfusionsreaktionen liegt eine AB0-inkompatible Transfusion als Ursache zugrunde (*Geisen, Müller et al.* 2013). Die Häufigkeit einer tatsächlichen AB0-Verwechslung und akuter Immunhämolysen als Folge wird mit 1 : 20.000 – 1 : 40.000 angegeben (*Bundesärztekammer* 2014).

#### **1.5.2.1.2 Febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion**

Die febrile, nicht-hämolytische Transfusionsreaktion beruht auf der Reaktion von HLA-Antikörpern des Empfängers mit HLA-Antigenen auf der Leukozytenoberfläche des Spenders und auf einer hohen Konzentration an Zytokinen wie IL-1, TNF-alpha, IL-6 und IL-8, die aus Leukozyten während der Lagerung von Blutprodukten freigesetzt werden (*Heddle* 1999).

Seitdem die Leukozytendepletion eingeführt wurde, nahm die Anzahl an febrilen, nicht-hämolytischen Transfusionsreaktionen zwar ab, doch dennoch bleibt ein Restrisiko bestehen. *King et al.* beobachteten am John Hopkins Hospital in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) einen Rückgang von 0,37 Prozent auf 0,19 Prozent bei gleichzeitiger Zunahme der leukozytendepletierten EK im Zeitraum von 1994-2001 (*King, Shirey et al.* 2004).

#### **1.5.2.1.3 Allergische Transfusionsreaktion**

Eine allergische Transfusionsreaktion tritt bei bis zu 0,5 Prozent aller transfundierten Blutprodukte auf, wobei 90 Prozent auf Plasma- und Thrombozytentransfusionen entfallen. Antikörper im Serum des Empfängers reagieren auf Plasmaproteine des Spenders. Die Symptome reichen von einer milden Urtikaria bis hin zum anaphylaktischen Schock. Eine Prämedikation des Empfängers mit Histamin-H1-Rezeptor Antagonisten oder Kortikosteroiden ist bei positiver Transfusionsanamnese möglich (*Bundesärztekammer* 2014).

#### **1.5.2.1.4 Transfusionsreaktion durch bakterielle Kontamination**

Bakterielle Kontamination betrifft hauptsächlich TK, da diese bei Raumtemperatur gelagert werden müssen. Dies begünstigt das Wachstum vieler Bakterienstämme. Obwohl eine bakterielle Kontamination mit einer Häufigkeit von ca 1 : 2.000 bei TK sehr hoch ist, werden klinische Reaktionen auf kontaminierte Produkte „nur“ mit einer Häufigkeit von 1 : 100.000 beobachtet, da der Großteil dieser nicht zu einer klinischen Symptomatik führt. Zum Minimieren von Transfusionsreaktionen durch bakterielle Kontamination dienen die Haltbarkeitsverkürzung der TK von fünf auf vier Tagen, das „Pre-Donation-Sampling“ und die visuelle Überprüfung der TK vor der Transfusion (*Geisen, Müller et al. 2013, Bundesärztekammer 2014*).

#### **1.5.2.1.5 Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)**

TRALI ist eine schwerwiegende Komplikation, die durch Antikörper im Spenderblut hervorgerufen wird, welche mit Leukozyten im Empfängerblut reagieren. Die dadurch aktivierten Leukozyten führen letztlich über die Beeinträchtigung der Mikrozirkulation der Lunge zu einem Lungenödem. Sie tritt innerhalb von ca. sechs Stunden nach der Transfusion auf und verläuft in bis zu 25 Prozent aller Fälle tödlich (*Kopko 2010, Bundesärztekammer 2014*).

#### **1.5.2.1.6 Transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung (TACO)**

TACO war in den USA im Jahr 2012 die zweithäufigste Todesursache mit 21 Prozent bezogen auf transfusionsbedingte Todesfälle, wie die Food and Drug Administration (FDA) in den USA in ihrem Jahresbericht 2012 veröffentlichte (*FDA 2015*). Bei einer TACO handelt es sich um eine Volumenüberladung des Kreislaufs, welche als wichtigste Komplikation das hydrostatische Lungenödem zur Folge hat. Die Volumenüberladung kommt entweder durch eine zu schnelle Transfusionsgeschwindigkeit oder ein zu großes transfundiertes Volumen zu Stande. Die Inzidenzrate von TACO wird mit ein bis acht Prozent unterschiedlich angegeben, die Letalität mit drei bis vier Prozent. Als Prophylaxe gilt die individuelle Anpassung der transfundierten Menge an Blutprodukten (*Narick, Triulzi et al. 2012, Bundesärztekammer 2014*).

#### **1.5.2.1.7 Weitere akut auftretende Nebenwirkungen**

Durch hohe Transfusionsraten können, abhängig vom verabreichten Blutprodukt, weitere akute Nebenwirkungen wie Hypothermie, Hyperkaliämie und Citratreaktionen hervorgerufen werden, auf die hier im Sinne der Übersichtlichkeit nicht näher eingegangen wird (*Bundesärztekammer* 2014).

#### **1.5.2.2 Verzögert auftretende Nebenwirkungen**

##### **1.5.2.2.1 Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ**

Es handelt sich hierbei um eine Major-Inkompatibilität mit verzögertem Auftreten in Folge einer Transfusion. Nach einer klinisch meist stummen, primären Immunisierung bildet der Empfänger nach einer Transfusion Antikörper gegen Antigene, insbesondere gegen Antigene des Rhesus-, Kidd-, Duffy-, Kell- und MNSs- Systems. Dann kommt es im Rahmen einer sekundären Immunantwort nach abermaliger Transfusion zu einer Immunreaktion mit unterschiedlich schwer und rasch verlaufender Symptomatik. Ein Problem dabei ist, dass die gebildeten Antikörper nach erstmaliger Transfusion im Laufe der Zeit weniger werden und so vor einer zweiten Transfusion in der Kreuzprobe nicht mehr nachweisbar sind (*Strobel* 2004). Es macht somit Sinn, als Prophylaxe jegliche diagnostizierten, irregulären Antikörper gegen Erythrozyten in einem Pass zu vermerken und lebenslang zu berücksichtigen. Todesfälle werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 : 1,8 Millionen transfundierten Einheiten angegeben (*Bundesärztekammer* 2014).

##### **1.5.2.2.2 Posttransfusionelle Purpura (PTP)**

Bei der PTP kommt es zu einem massiven Abfall der Thrombozyten auf einen Wert um 10.000/ $\mu$ l und darunter, fünf bis 10 Tage nach der Transfusion von zumeist EK. Es handelt sich dabei um eine Immunthrombozytopenie, bei der Alloantikörper mit autoimmuner Komponente des Patienten gegen Antigene auf dessen Thrombozyten gerichtet sind. Klinisches Korrelat sind Haut- und Organblutungen.

Die PTP ist sehr selten, kann eine Mortalität von bis zu 13 Prozent haben und kommt überwiegend bei Frauen mit vorausgegangener Transfusion oder Schwangerschaft vor. Eine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ 2 muss als Differenzialdiagnose ausgeschlossen werden (*Deitenbeck, Müller et al.* 2012).

#### **1.5.2.2.3 Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit (ta-GvHD)**

Die ta-GvHD ist eine sehr seltene, häufig letal endende Erkrankung. Sie kann bei Übertragung proliferationsfähiger T-Lymphozyten in zellhaltigen Blutprodukten auf Patienten mit Immundefekt beobachtet werden. Betroffen sind oft Neugeborene mit kongenitalem Immundefekt, wobei dennoch eine ta-GvHD auch bei immunkompetenten Patienten beschrieben worden ist. Eine prophylaktische Maßnahme ist die Bestrahlung von zellhaltigen Blutprodukten mit 30 Gray (*Anderson und Weinstein* 1990, *Bundesärztekammer* 2014).

#### **1.5.2.2.4 Transfusionsassoziierte Virusinfektionen, Parasitosen und Proteinopathien**

Trotz modernster Testverfahren besteht bei jeder Transfusion die Gefahr, dass Pathogene des Spenders auf den Empfänger übertragen werden. Zu den klassischen transfusionsbedingten Virusinfektionen zählen das Hepatitis-B-Virus (HBV), Hepatitis-C-Virus (HCV) und das Humane Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1). Das Infektionsrisiko für HCV wird mit 1 : 10,8 Millionen, für HIV-1 mit 1 : 4,3 Millionen und für HBV mit 1 : 360.000 bezogen auf Blutpräparate vom Deutschen Roten Kreuz (DRK) angegeben (*Geisen, Müller et al.* 2013). Zellständige Viren wie das Cytomegalievirus (CMV) werden durch die Leukozytendepletion abgereichert, was mit einer serologischen CMV Testung von Blutspenden gleichzusetzen ist. Grundsätzlich können auch Parasiten wie Plasmodien (Malariaerreger), Trypanosmen oder Toxoplasmen übertragen werden (*Bundesärztekammer* 2014).

1996 wurde erstmals eine Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) beschrieben, die auf den Menschen übertragen worden ist. Die Erreger waren in Nahrungsmittel, die aus BSE-erkrankten Rindern hergestellt wurden. Mit Stand 2012 waren 280 Menschen weltweit davon erkrankt. Die Übertragung von Prionen durch Blut ist tierexperimentell belegt und durch vier humane Fälle im Vereinigten Königreich dokumentiert.



In Österreich und Deutschland wurde bisher noch kein Fall einer durch Blutprodukte übertragenen vCJK bekannt. Somit handelt es sich bei uns noch um ein theoretisches Risiko (Geisen, Müller et al. 2013).

2012 wurde in einigen Pressemitteilungen auf Grund von Tierversuchen amerikanischer Wissenschaftler die Frage aufgeworfen, ob Alzheimer auf dem Blutweg, und somit über Transfusionen, übertragen werden kann. Eine Übertragung der Alzheimer Erkrankung von Mensch zu Mensch wurde aber bisher wissenschaftlich nicht nachgewiesen und bleibt deswegen noch ungewiss (Amtsmitteilung 2013, Geisen, Müller et al. 2013).

Auch wurden in einem Rattenmodell Anzeichen dafür gefunden, dass allogene Erythrozytentransfusionen möglicherweise das Wachstum von Krebs verstärken könnten, besonders wenn sie längere Zeit vor der Verabreichung gelagert werden (Atzil, Arad et al. 2008).

### **1.5.3 Transfusion in Zusammenhang mit Outcome, Effektivität und Nutzen**

Die genauen Auswirkungen einer Bluttransfusion auf den Menschen sind noch weitgehend ungeklärt. So fasst *Napolitano* in seiner 2009 publizierte „Guideline zur Transfusion von EK in der Traumabehandlung“ zusammen, dass die Transfusion von EK nicht als absolute Maßnahme zur Steigerung der Sauerstoffaufnahme ins Gewebe zu sehen ist, auch wenn die Hämoglobinkonzentration durch die Transfusion steigt (*Napolitano, Kurek et al. 2009, Farmer und Hofmann 2013*). Vielmehr dürfte die Erhöhung der Viskosität des Blutes für die Wirkung von EK Transfusionen ursächlich sein (*Cabrales, Intaglietta et al. 2007, Tsai, Hofmann et al. 2010*). Auf Grund der ungeklärten Auswirkungen auf den Empfänger ist es von großer Bedeutung, die Wirkung auf das Outcome weiterhin zu beobachten (*Farmer und Hofmann 2013*).

Denn wie man sieht können viele unerwünschte Folgen nach einer Transfusion von Blutprodukten auftreten, die natürlich bei einer benötigten Transfusion in Kauf genommen werden müssen. Umso erstaunlicher ist es aber, dass zurzeit „bei nicht akut blutenden Patienten kaum Evidenz für einen günstigen Effekt von Transfusionen existiert“. Denn bei der Mehrheit der Studien über Transfusionen und Outcome kann kein günstiger Effekt auf den Erfolg der Therapie festgestellt werden (*Farmer und Hofmann 2013*).

Noch kontroverser ist, dass nicht nur der Nutzen einer Transfusion in Frage gestellt ist, sondern sich Studien häufen, die eine Verschlechterung des Outcomes durch EK Transfusionen als Ergebnis haben. Natürlich ist es auf Grund von Confounder schwierig, ein Ursache-Wirkungs-Verhältnis von Transfusionen und verschlechtertem Outcome herzustellen, doch selbst groß angelegte, multifaktorielle Confounder-adjustierte Studien sehen die Transfusion von EK als Risikofaktor für oben genannte Komplikationen (*Isbister, Shander et al. 2011*).

So stellen EK Transfusionen bei Patienten mit Schädel-Hirn-Traumata, intensivmedizinischen Aufenthalten, schwerwiegenden Verbrennungen oder akutem Koronarsyndrom einen unabhängigen Risikofaktor dar zur Erhöhung der Mortalität, Morbidität und des Risikos, ein akutes progressives Lungenversagen (ARDS) oder Multiorganversagen zu erleiden (*Hebert, Wells et al. 1999, Palmieri, Caruso et al. 2006, Marik und Corwin 2008, Salim, Hadjizacharia et al. 2008*). Nicht nur EK, sondern auch gefrorenes Frischplasma und TK erhöhen die Rate an postoperativen und nosokomialen Infektionen, und führen regelmäßig zur TRALI (*Rana, Fernandez-Perez et al. 2006, Marik und Corwin 2008, Sarani, Dunkman et al. 2008*). Auch die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Dauer der Betreuung auf der Intensivstation steigen (*Isbister, Shander et al. 2011*).

Die Transfusion von über zwei Wochen gelagerten Blutprodukten ist mit einer erhöhten Mortalität, Nierenversagen und Pneumonie vergesellschaftet (*Weinberg, McGwin et al. 2008*).

*Atzil et al.* veröffentlichten 2008 eine Studie, welche zeigt, dass EK möglicherweise Tumorwachstum fördern können. Auch wenn die exakten Mechanismen unbekannt sind, hat das Alter der EK möglicherweise eine Bedeutung: In dieser Studie hatten EK, die länger als neun Tage aufbewahrt wurden, einen signifikant höheren Einfluss auf das Tumorwachstum (*Atzil, Arad et al. 2008*).

Äußerst wichtig für das Transfusionsverhalten ist die Frage, wann transfundiert werden soll. Bei der Versorgung von Traumata gilt: Für die Transfusion sollte auf keinen Fall ein bestimmter Hämoglobin-Wert als alleiniger Trigger für eine Transfusion gesehen werden. Bei jedem Patienten muss individuell anhand von Schockzeichen, Dauer und Ausmaß der Anämie, dem intravasalen Volumenstatus und kardiopulmonaler Parameter geurteilt werden (*Napolitano, Kurek et al. 2009*).

Studien haben auch gezeigt, dass man mit einer restriktiven Transfusionsstrategie nicht nur, wie erwartet, die Anzahl an Transfusionen vermindern kann, sondern diese Strategie zumindest denselben, wenn nicht sogar erhöhten Behandlungserfolg für Patienten bietet (*Hebert, Wells et al.* 1999).

Somit scheint es klar nachvollziehbar, dass bei jeder Transfusion von Blutprodukten zu überlegen ist, ob denn der Nutzen einer Transfusion deren Risiken überwiegt. *Marik und Corwin* veröffentlichten 2008 eine Metaanalyse, die sich genau dies zum Thema machte. Sie untersuchten 45 Studien mit über 270.000 Hochrisikopatienten und kamen zu dem kontroversen Ergebnis, dass in 42 von 45 Studien die Risiken einer EK Transfusion die Nutzen übertrafen. In 17 von 18 Studien wirkte sich die Transfusion als unabhängiger Risikofaktor für Infektionen, Multiorganversagen, ARDS und erhöhte Mortalität aus (*Marik und Corwin* 2008).

#### **1.5.4 Kostenfaktor**

Auch der Kostenfaktor darf nicht ganz außer Acht gelassen werden. Eine Studie zur Untersuchung der Kosten einer EK Transfusion in zwei Krankenhäusern in den USA und zwei in Europa, die 2010 veröffentlicht wurde, kam zu dem Ergebnis, dass es zwischen 500 und 1200 US-Dollar kostet, eine EK für einen Patienten zur Transfusion zur Verfügung zu stellen (*Shander, Hofmann et al.* 2010). Denn durch die direkten und indirekten Fixkosten (Personal, Blutbank, Labor, Gebäudekosten, etc.) belaufen sich die Kosten für eine EK Einheit auf das Drei- bis Fünffache des Beschaffungspreises. Da die Transfusionen von EK auch mit Nebenwirkungen und einem schlechteren Outcome des Patienten verbunden sind, muss auch nach der Transfusion mit signifikant höheren Krankenhauskosten gerechnet werden (*Trentino, Farmer et al.* 2014).

Ein Preis, der trotz oftmals schlechtem Risiko-Nutzen-Verhältnis und kaum Evidenz für positives Outcome tagtäglich gezahlt wird, um die Versorgung mit Blutprodukten aufrecht zu erhalten. *Axel Hofmann* spricht gar von einem „(...) beispiellosen und unverantwortlichen Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (...)“, das aufgewendet wird, um das Angebot an Blutkomponenten zu sichern (*Hofmann* 2013). Und dennoch gibt es schon jetzt saisonal bedingte Versorgungsengpässe in Ländern mit hochentwickelten Gesundheitssystemen.

### **1.5.5 Bevölkerungsentwicklung**

Durch den aktuellen demografischen Wandel wird die Lage noch verschärft. Das Spenderpotenzial nimmt ab, wobei die Nachfrage durch die vermehrt älteren Patienten steigen wird (*Ali, Auvinen et al. 2010, Seifried, Klueter et al. 2011, Hofmann 2013*).

### **1.5.6 Zusammenfassung**

Wenn man die gesamte Problematik, die eine Transfusion von Blutprodukten auf Grund eines erhöhten Blutverlusts mit sich bringt, genauer betrachtet, liegt es auf der Hand, dass es nur sinnvoll sein kann, blutsparende Maßnahmen einzusetzen. Einen besonderen Stellenwert haben solche Maßnahmen in der Kraniosynostosenchirurgie, da hier der Blutverlust und somit der Transfusionsbedarf hoch ist (*Faberowski, Black et al. 1999, Tuncbilek, Vargel et al. 2005, White, Marcus et al. 2009, van Uitert, Megens et al. 2011*). Denn gerade hier sind die wenigen Monate bis Jahre alten Patienten durch ihr niedriges zirkulierendes Blutvolumen gefährdet, da schon ein relativ geringer Blutverlust eine verheerende Auswirkung auf die Gerinnung und die Hämodynamik haben kann (*Pietrini 2013*).

## 1.6 Wie Blut sparen?

### 1.6.1 Überblick über das Konzept „Patient Blood Management“ (PBM)

Das Behandlungskonzept „Patient Blood Management“ (PBM) entstand aus der Zusammenarbeit mehrerer Wissenschaftler aus Europa und Amerika auf Grundlage der österreichischen Benchmark-Studie von *Hans Gombotz et al.*, wobei der Begriff von dem Australier *James Isbister* geprägt wurde (*Gombotz, Rehak et al. 2007, Gombotz 2013*). PBM wird in vielen Zentren weltweit eingesetzt und wurde 2010 in die Agenda der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und auf die Homepage der American Association of Blood Banks aufgenommen (*Gombotz 2013, Gombotz, Spahn et al. 2013*).

Das Konzept ist multidisziplinär und evidenzbasiert. Es kann prinzipiell bei allen Patienten angewendet werden, wobei bei elektiven Eingriffen ein Vorteil auf Grund der Planbarkeit besteht. PBM dient der Verringerung des Bedarfs an Bluttransfusionen und der Optimierung des individuellen, patienteneigenen Blutvolumens. Weiters soll es einen komplikationslosen Krankheitsverlauf gewährleisten (*Gombotz, Hofmann et al. 2011*).

Es beruht auf drei Säulen (*Gombotz, Hofman et al. 2011*):

- 1) Optimierung des (präoperativen) Erythrozytenvolumens
- 2) Minimierung von Blutungen und periinterventionellem Blutverlust
- 3) Erhöhung und Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz

Optimal ist eine Kombination dieser drei Säulen, wobei es aber bereits bei Anwendung einer Säule zu einer drastischen Reduktion an Fremdblutbedarf kommen kann.

### **1.6.2 Auflistung von möglichen blutsparenden Maßnahmen zur Reduktion des perioperativen Fremdblutbedarfs**

Um den perioperativen Transfusionsbedarf so gering wie möglich zu halten, müssen sowohl prä-, intra- wie auch postoperative Maßnahmen erfolgen und bestmöglich ausgeschöpft werden.

#### **1.6.2.1 Präoperativ**

Präoperativ sollten eine eingehende Vorbereitung und Planung der Operation stattfinden. Es können 3D Modelle auf Basis durchgeführter Bildgebung angefertigt werden und so etwaige Osteosyntheseplatten anhand dieser Modelle vorgebogen und an den Patienten angepasst werden. Dadurch können auch Schablonen hergestellt werden, welche intraoperativ Gebrauch finden. Dies alles dient der Verringerung der Operationsdauer und kann dadurch den perioperativen Blutverlust günstig beeinflussen (*Imai, Tsujiguchi et al. 1999, Uemura, Hayashi et al. 2001, van Uitert, Megens et al. 2011*). Auch sollten die Operation und die verwendeten Komponenten, wie zum Beispiel das Osteosynthesematerial, so gewählt werden, dass ein Zweiteingriff vermieden werden kann. Weiters sollte das Operationsgebiet hochgelagert sowie auf Drainagen verzichtet werden (*Gombotz, Hofman et al. 2011*). Es sollten auch im Sinne der ersten Säule des PBM präoperative Anämien erkannt und therapeutisch (z.B. Substitution von Eisen oder EPO) ausgeglichen werden, um unnötige Bluttransfusionen zu vermeiden (*Munoz, Gomez-Ramirez et al. 2015*).

#### **1.6.2.2 Intraoperativ**

Das Anästhesieverfahren und die verwendete chirurgische Technik können einen Einfluss auf den perioperativen Blutverlust haben (*Gombotz, Hofman et al. 2011*). So kann eine total intravenös geführte Narkose in einem geringeren Blutverlust als eine Inhalationsnarkose resultieren (*Blackwell, Ross et al. 1993*). Klar ist auch, dass der Operationszugang immer so atraumatisch wie nur möglich gewählt werden sollte und, dass minimal invasive Prozeduren - sofern möglich und sofern sie bestehen - Anwendung finden sollten.

Ein weiterer wichtiger Faktor, um den Transfusionsbedarf zu senken, ist die intraoperative, lokale Blutstillung, die durch den Chirurgen besonders sorgfältig beachtet werden muss (*Bisbe und Molto* 2013). Hierbei steht dem Operateur eine Vielzahl von lokal blutstillenden Maßnahmen zur Verfügung. Die Anwendung von SeraSeal® (Hersteller: Wortham Laboratories, Inc., Chattanooga, USA, Vertrieb in Österreich: Haemo-Pharma Consult GmbH, Hornstein, Österreich) in der Kraniosynostosenchirurgie könnte hier einen Beitrag zur Minimierung des Transfusionsbedarfs im Sinne der zweiten Säule des PBM darstellen. Da SeraSeal® in die Gruppe der topisch applizierten Hämostatika fällt, sollen hier ähnliche Medikamente beschrieben werden. Auf Grund der biotechnischen Entwicklungen in den letzten Jahren steht eine Vielzahl von topisch zu applizierenden Hämostatika auf dem Markt zur Verfügung. Deshalb soll hier ein kurzer Überblick gewährt werden, da eine vollständige Auflistung aller erhältlichen Präparate über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde.

Allen Hämostatika ist gemeinsam, dass sie einen möglichst schnellen Blutungsstopp als Ziel haben und die körpereigene Gerinnung auf diese Weise unterstützen oder katalysieren können. Die Einteilung der Hämostatika in verschiedene Gruppen orientiert sich an einem Review von *Achneck, Sileshi et al.* aus dem Jahr 2010 mit dem Titel „A Comprehensive Review of Topical Hemostatic Agents“.

Ein oft angewendetes Agens ist Knochenwachs. Es ist ein Vertreter der physikalischen Wirkmittel und besteht hauptsächlich aus Bienenwachs, Paraffinwachs und Isopropylpalmitat als Weichmacher. Es bewirkt durch einen tamponierenden Effekt den physikalischen Verschluss von Blutungskanälen. Ein ähnliches Mittel mit gleichem Wirkprinzip ist Ostene® (*Achneck, Sileshi et al.* 2010).

Demgegenüber steht die Gruppe der absorbierbaren Hämostatika. Dazu gehören schwammartige Platten aus Gelatine (z.B. Gelfoam®, Surgifoam®, Spongostan®) oder oxidierte Zellulose (z.B. Surgicel®/Tabotamp®). Beide sollen eine physikalische Matrix bereit stellen, um den Beginn der Gerinnungskaskade einzuleiten (*Achneck, Sileshi et al.* 2010). Mikrofibrilläre Kollagene (z.B. Avitene®, Instat® oder Helistat®) aktivieren bei Blutkontakt die Thrombozyten, um eine Thrombozytenaggregation bis hin zur Thrombusbildung zu unterstützen (*Wagner, Pachence et al.* 1996).

Zur Gruppe der Biologika können etwa topische Thrombinpräparate (z.B. Recothrom®) oder Fibrinkleber (z.B. Tisseel®, Crosseal® oder FloSeal®) gezählt werden (*Achneck, Sileshi et al. 2010*). Thrombin konvertiert Fibrinogen zu Fibrin, um ein Gerinnsel zu bilden, und aktiviert gleichzeitig Gerinnungsfaktoren. Dabei dient wie bei Recothrom® das körpereigene Fibrinogen als Ausgangsbasis im Gegensatz zu Fibrinkleber, der aus beiden Komponenten, also Thrombin und Fibrinogen besteht. Einen eigenen Stellenwert nimmt FloSeal® ein, da es eine Kombination aus Thrombin und Gelatine ist, welches nicht nur das körpereigene Fibrinogen zu Fibrin umwandelt, sondern auch durch die blutinduzierte Schwellung der Gelatine einen Tamponaden-ähnlichen Effekt bewirkt (*Achneck, Sileshi et al. 2010*). Einen vergleichbaren Wirkmechanismus hat TachoSil®, welches aus Kollagen, Fibrinogen und Thrombin besteht (*Colombo, Bettoni et al. 2014*).

Die Gruppe der synthetischen Wirkmittel besteht aus Cyanoacrylat (z.B. Dermabond®), Polyethylenglycol-Hydrogel (z.B. CoSeal®) oder BioGlue®, das aus Albumin und Glutaraldehyd besteht. Allen gemeinsam ist, dass sie die Wunde durch eine Barriere verschließen und sie sozusagen zusammenkleben und versiegeln (*Achneck, Sileshi et al. 2010*).

Die letzte Gruppe von Hämostatika bilden die blutstillenden Verbände. Hierbei kann zwischen drei verschiedenen Wirkmechanismen unterschieden werden (*Granville-Chapman, Jacobs et al. 2011*). Faktorenkonzentrate wie QuikClot® absorbieren sehr schnell wasserhaltige Blutbestandteile, und sorgen so für eine erhöhte Konzentration an Gerinnungsfaktoren. Wirkmittel wie HemCon® oder InstaClot® wirken als physikalische Versiegelung und zählen zu den Chitosan-basierten Verbänden. Produkte wie Dry Fibrin Sealant Dressings (DFSD) oder TachoComb® bestehen, wie die Fibrinkleber, aus Thrombin und Fibrinogen und zählen zu den prokoagulatorischen Mitteln. Hierzu zählen *Granville-Chapman* und *Jacobs et al.* auch SeraSeal®, das ebenfalls als hämostatischer Verband verfügbar ist (*Achneck, Sileshi et al. 2010, Granville-Chapman, Jacobs et al. 2011*).

Eine weitere Möglichkeit, intraoperativ Blut zu sparen, ist die Retransfusion von Wundblut des Patienten. Dabei kann das Blut gewaschen oder ungewaschen retransfundiert werden (*Gombotz, Hofman et al. 2011*). Limitiert ist diese Technik bei bakteriell kontaminiertem Blut, welches nicht retransfundiert werden darf. Doch sogar tumorzellhaltiges Blut kann nach Bestrahlung dem Patienten zurückgegeben werden (*Hansen, Bechmann et al. 2002*).



Besonders in der pädiatrischen Chirurgie, und so auch in der Kraniosynostosenchirurgie, kann die Retransfusion von Wundblut den Transfusionsbedarf der Kinder minimieren (*Orliaguet, Bruyere et al.* 2003, *Krajewski, Ashley et al.* 2008, *Lavoie* 2011).

Perioperative Blutungen können mit den allgemeinen Gerinnungstests nur schwer vorausgesagt werden (*Segal, Dzik et al.* 2005). Dagegen kann durch den Einsatz sogenannter Point-of-Care Untersuchungen, z.B. mit dem Rotations-Thromb-Elastogramm (ROTEM®), in Kombination mit einem Handlungsalgorithmus der intraoperative Transfusionsbedarf verringert werden (*Jimenez und Barone* 1995, *Enriquez und Shore-Lesserson* 2009, *Haas, Goobie et al.* 2014).

Als letztes möchte ich die Gruppe der Antifibrinolytika erwähnen. Nachdem die Aminokapronsäure in Deutschland keine Zulassung hat, Aprotinin 2007 vom Markt genommen wurde und die Wiederzulassung aktueller Bestandteil vieler Diskussionen ist, ist heute der Wirkstoff Tranexamsäure das Mittel der Wahl (*Koscielny und Jám bor* 2008, *Henry, Carless et al.* 2009, *Gombotz, Hofman et al.* 2011, *Royston* 2015). Tranexamsäure ist ein synthetisches Analogon der Aminosäure Lysin. Es blockiert die Lysin-Bindungsstelle am Plasminogen und verhindert so die Andockung von Plasminogen an das Fibrinmolekül. Dadurch wird die Plasminbildung und in der Folge die Spaltung des Fibrinmoleküls verhindert. Tranexamsäure ist somit ein indirekter Hemmer der Fibrinolyse (*Koscielny und Jám bor* 2008). Sie steht zur peroralen, intravenösen oder lokalen Therapie zur Verfügung (*Abrams* 2012). Ob Tranexamsäure systemisch oder lokal am Operationsort wirkt, ist noch nicht hinreichend geklärt (*Goobie* 2013).

### **1.6.2.3 Postoperativ**

Postoperativ lässt sich der Blutverlust durch den Verzicht auf Drainagen und die - auch postoperative - Hochlagerung des Operationsgebiets gering halten (*Gombotz, Hofman et al.* 2011). Natürlich wirken sich auch ein entsprechender Verband und die Kühlung des Operationsgebiets positiv auf den Blutverlust aus. Einen wichtigen Beitrag im Sinne der dritten Säule des PBM stellt auch die Akzeptanz eines postoperativ niedrigen Hämoglobin-Werts dar, um so eine Transfusion von Fremdblut so gut es geht zu vermeiden und die individuelle Anämietoleranz eines jeden Patienten auszunutzen (*Gombotz, Hofman et al.* 2011). Auch klare klinikinterne Leitlinien zum postoperativen Transfusionsmanagement können die Rate an Fremdbluttransfusionen beträchtlich senken (*Stricker, Fiadjoe et al.* 2012).

## **1.7 SeraSeal®**

### **1.7.1 Bestandteile**

SeraSeal® ist ein 2008 in Österreich eingeführtes Hämostatikum, welches topisch auf blutende Wunden jeglicher Art aufgetragen werden kann, mit dem Ziel, die Blutung zu stoppen. Es besteht aus den Gerinnungsfaktoren IIa, VIIa, IXa und Xa, die aus bovinem Plasma und dem komplexen Zucker Agar gewonnen werden (*Xerasal*).

### **1.7.2 Wirkungsweise**

Bei Applikation auf blutende Wunden vernetzt sich Agar mit den Ionen der Blutplättchen-Phospholipiden und mit den Kationen der Aminogruppen der Gewebeproteine und Fibrinmonomere. Es formt eine  $\alpha$ -1,6-Galaktophospho- und  $\alpha$ -1,6-Galaktosamin-Verknüpfung, welche eine Aggregation der Blutplättchen zur Folge hat. Diese Aggregation setzt die Gerinnungskaskade in Gang. Weiters bildet sich durch diese Aggregation eine Barriere über der Wunde, welche die Blutung verringert und wodurch die Fibringerinnung des Patienten schneller ablaufen kann. Es wird eine abdichtende, gelatineartige Barriere gebildet, welche den Blutaustritt aus der Wunde verringert und die Wunde versiegelt (*Xerasal*).

Die Gerinnungsfaktoren IIa, VIIa, IXa und Xa ermöglichen die Kreuzverknüpfung des Agars mit den Blutplättchen und dem Fibrinogen. Sie unterstützen so die Blutpfropfbildung und wirken als Katalysator sowohl bei der intrinsischen, als auch bei der extrinsischen Gerinnungskaskade. Dadurch unterstützen sie die physiologische Gerinnungskaskade so sehr, dass sich innerhalb weniger Sekunden ein Fibrinnetz über der Wunde bildet. Dabei erzielt SeraSeal® diese Wirkung unabhängig davon, ob der Patient antikoaguliert ist oder an einem Gerinnungsfaktorenmangel leidet (*Xerasal*).

### **1.7.3 Verfügbare Applikationsformen**

SeraSeal® ist ein Einkomponentensystem und in vielfältigen Darreichungsformen verfügbar. So werden eine Lösung zum Tropfen oder manuellen Auftragen, sowie eine Sprühlösung mit Zerstäuber angeboten.

Intravaskuläre Injektionen sind aber auf Grund der Gefahr von Thromboembolien kontraindiziert (*Xerasal*). Auch mit SeraSeal® benetzte Verbände finden in der prähospitalen Wundversorgung ihre Anwendung (*Granville-Chapman, Jacobs et al.* 2011).

#### **1.7.4 Anwendung**

Da SeraSeal® tiefgekühlt gelagert wird, muss es zuerst aufgetaut werden. Dies dauert etwa zwei bis drei Minuten in der Hand beziehungsweise etwa 10 Minuten bei Zimmertemperatur. Danach zieht man die benötigte Menge an SeraSeal® in einer Spritze auf, um das Agens dann auf die Blutungsquelle zu tropfen oder zu sprühen. Danach muss eine Zeit von einer Minute abgewartet werden, in der die Wunde nicht manipuliert oder gespült werden darf. Auch wenn der Blutungsstopp idealerweise bereits nach wenigen Sekunden geschieht, so würde man durch zu schnelles Abwischen die Fibrinpfpfropfbildung stören und möglicherweise eine erneute Blutung herbeiführen. In der Zwischenzeit kann natürlich in der Nähe weiter operiert werden. Nach der Anwendung kann das verbliebene SeraSeal® komplikationslos wieder eingefroren werden, wo es 36 Monate lang haltbar ist (*Xerasal*).

#### **1.7.5 Wirksamkeit**

Im Rahmen von Phase I und II der klinischen Zulassung wurde SeraSeal® an 227 Erwachsenen und 12 Kindern angewendet und erwies sich als wirksames Tool zur Blutstillung im Vergleich zur elektrothermischen Blutstillung (Wortham Laboratories, Inc., Unterlagen zum Zulassungsverfahren). Weiters wurde SeraSeal® im Bereich von gastrointestinalen Blutungen angewendet und stellt eine mögliche Alternative zu den aktuellen blutstillenden Verfahren dar (*Ferlitsch, Puspok et al.* 2015). Zur Blutstillung in der Kraniosynostosenchirurgie mittels SeraSeal® gibt es keinerlei Studien, sodass diese Arbeit eine gewisse Vorreiterrolle innehat.

### **1.8 Ziel dieser Arbeit**

Die Studie soll evaluieren, ob durch den topischen Einsatz von SeraSeal® zusätzlich zu Knochenwachs in der pädiatrischen Kraniosynostosenchirurgie eine signifikante Reduktion des perioperativen Transfusionsbedarfs erreicht werden kann.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 35 Patienten untersucht.

Die Studie war als Beobachtungsstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe (23 Patienten) und prospektiver Verumgruppe (12 Patienten) entworfen. Die Kinder in der Kontrollgruppe wurden zwischen April 2009 und September 2012 operiert. Ab September 2012 bis Januar 2014 wurden die Kinder für die Verumgruppe konsekutiv rekrutiert und operiert.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Voraussetzung zum Studieneinschluss war eine operative Korrektur einer Kraniosynostose während des Studienzeitraumes 01.01.2009 - 31.01.2014. Alle Patienten, die in diesem Zeitraum auf Grund einer Kraniosynostose in der neurochirurgischen Ambulanz der Landes-, Frauen- und Kinderklinik (LFKK) Linz oder in der Ambulanz der Abteilung für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie (MKG) des Allgemeinen Krankenhauses (AKH) Linz vorstellig waren und keine Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden in die Studie eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden syndromale Fälle, Patienten mit Gerinnungsstörungen und Patienten mit Gefäßmissbildungen im Kopfbereich, da bei diesen Patienten mit einem höheren Blutverlust bei der Operation gerechnet werden muss (*White, Marcus et al.* 2009). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als sechs Monate oder älter als zweieinhalb Jahre waren sowie Patienten, die an einer Allergie gegen bovine Proteine litten, da diese Patienten allergisch auf die Verabreichung von SeraSeal® reagieren hätten können. Auch Kinder mit angeborenen Anämien sowie proliferativen Erkrankungen des Knochenmarks wurden exkludiert.

### **2.1.2 Ethikkommission und Aufklärung**

Die Studie wurde sowohl bei der Ethikkommission des Landes Oberösterreich (Zeichen: K-40-13) sowie bei der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München (Zeichen 1-14) eingereicht. Beide hatten keinerlei ethisch-rechtliche Bedenken oder Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben.

Den Eltern der Patienten aus der SeraSeal®-Gruppe wurde ein Brief mit der Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung für die Erhebung der Daten im Rahmen der Studie zugesandt, und diese sendeten uns die Einwilligungserklärung daraufhin unterschrieben zurück.

## **2.2 Operation und Anästhesie**

Die Operation erfolgte bei allen Patienten durch Herrn Primar Dr. med. univ. Dr. med. dent. *Michael Malek*, Leiter der Abteilung für MKG am AKH Linz in Zusammenarbeit mit Herrn Oberarzt Dr. med. *Babak Parsaei*, Neurochirurg an der LFKK Linz. Alle Anästhesisten waren erfahrene Fachärzte im Umgang mit Operationen bei Kindern. Der Eingriff fand ausschließlich in den Operationssälen der LFKK Linz statt, wobei die perioperative Betreuung und Planung durch die Abteilung für MKG des AKH Linz unter der Leitung von Primar Dr. med. univ. Dr. med. dent. *Michael Malek* durchgeführt wurde. Die operative Therapie erfolgte wie in Kapitel 1.4.2 auf Seite 10 beschrieben.

Das perioperative Monitoring der Kinder erfolgte gemäß den Leitlinien und SOPs der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Eine perioperative antibiotische Prophylaxe mit Cefuroxim (Cefuroxim Astro® 1500mg, Astro-Pharma GmbH, Wien, Österreich) wurde in beiden Gruppen anhand des Standardablaufs für die operative Korrektur von Kraniosynostosen der LFKK durchgeführt.

Die Narkose wurde in beiden Gruppen gemäß der Beurteilung des behandelnden Anästhesisten durch inhalativ verabreichtes Sevofluran (SEVOrane®, AbbVie GmbH, Wien, Österreich) und intravenös verabreichtes Sufentanil (Sufenta®, Janssen-Cilag Pharma GmbH, Wien, Österreich) eingeleitet. Die Patienten wurden tracheal intubiert und unter standardisierten Bedingungen mechanisch ventiliert. Das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz wurden so geregelt, dass eine Normokapnie beibehalten werden konnte.

Die Narkose wurde dann durch eine kontinuierliche Verabreichung von Sevofluran und Remifentanyl (Ultiva®, GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien, Österreich) durch den Anästhesisten aufrechterhalten.

Der durch die Operation herbeigeführte insensitiver Blutverlust wurde in beiden Gruppen durch die Verwendung von Kristalloiden (ELO-PAED® balanced 1 percent glucose und ELO-MEL® isoton, beide Fresenius Kabi GmbH, Graz, Österreich) durch eine kontinuierliche Basalrate von 5 ml/kg Körpergewicht pro Stunde ausgeglichen. Nachdem die Freigabe zur Operation durch den Anästhesisten erfolgt ist, wurde die Operation bei allen Patienten mit einem bicoronaren, wellenförmigen Hautschnitt begonnen.

Der akute Blutverlust wurde nach Einschätzung des behandelnden Anästhesisten mit Hydroxyethylstärke (HES 6 Prozent, MW 130.000, Voluven®, Fresenius SE & Co. KGaA, Bad Homburg, Deutschland) oder Albumin (Humanalbumin 5 Prozent, Alburnorm® 50 g/l, Octapharma Pharmazeutika GmbH, Wien, Österreich) substituiert. Der Gebrauch von allogenen EK, Blutplasma, TK oder anderen Blutprodukten erfolgte ebenso nach dem Ermessen des behandelnden Anästhesisten. Allerdings erfolgte die Transfusionsindikation jedes Anästhesisten streng anhand der „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ der Bundesärztekammer (*Bundesärztekammer* 2014). Bei einem Hämoglobinwert von unter 6 g/dl wurden immer EK transfundiert, bei einem Hämoglobinwert von über 10 g/dl wurden nie EK verabreicht. Im Bereich von 6 bis 10 g/dl wurde anhand der Fähigkeit zur Kompensation des Blutverlusts, anhand von Symptomen von anämischer Hypoxie (z.B. Tachykardie, Hypotonie, ischämie EKG Zeichen, Laktatazidose) und anhand von stattfindenden Blutungen abgewägt, ob eine Transfusion notwendig war oder nicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied in dem am niedrigsten akzeptierten Hämoglobinwert intraoperativ zwischen der Kontrollgruppe und der Verumgruppe (9,2 g/dl vs 7,9 g/dl, nicht signifikant).

In beiden Gruppen wurde ein Cell-Saver System verwendet (Cell Saver® 5, Haemonetics Corporation, Braintree, USA) und, wenn nur irgendwie möglich, die autologe Retransfusion durchgeführt. Am Ende der Operation wurden alle Kinder extubiert und zum postoperativen Monitoring auf die pädiatrische Intensivstation verlegt.

## **2.3 Topische Hämostase**

In der Kontrollgruppe wurde alleinig Knochenwachs (Knochenwachs, B. Braun Austria GmbH, Maria Enzersdorf, Österreich) benutzt, um nach dem Ablösen des Galea-Periost-Lappens vom knöchernen Schädel die Blutung aus den Venae emissariae bestmöglich zu verringern.

In der Verumgruppe wurde Knochenwachs für die Venae emissariae benutzt, die größer als ca. zwei Millimeter im Durchmesser waren. Für die vielen kleinen Venae emissariae wurde hier jedoch SeraSeal® anstatt von Knochenwachs benutzt. Es erfolgte die Applikation, wie vom Hersteller vorgeschrieben, schrittweise direkt auf den knöchernen Schädel nach dem Ablösen des Galea-Periost-Lappens. Danach wurde die Wunde für eine Minute lang nicht durch etwaige Gerätschaften oder manuelle Palpation manipuliert oder gespült. Konnte die Blutung dadurch gestoppt werden, wurde mit der Operation fortgesetzt. Falls dadurch kein Blutungsstop erzielt werden konnte, wurde wie vom Hersteller empfohlen, erneut SeraSeal® auf die Wunde appliziert. Um die Blutung in einem typischen Fall zum Stillstand zu bringen, mussten insgesamt 5ml SeraSeal® zwei Mal appliziert werden. Es waren nie mehr als zwei Applikationen notwendig, um die Blutung aus den vielen kleinen Venae emissariae zum Stillstand zu bringen.

## **2.4 Erhobene Parameter zur Bestimmung des Transfusionsbedarfs**

Die Datenerhebung erfolgte im Archiv der LFKK Linz. Erhoben wurden die Daten aus den Operationsberichten, den pflegerischen und intensivmedizinischen Fieberkurven, aus Laborbefunden, Dokumenten des Blutdepots, Konservenbegleitscheinen, anästhesiologischen Dekursen, den Arztbriefen und aus den Narkoseprotokollen. Ebenso ausgewertet wurde das prä- sowie postoperative Labor.

Das präoperative Labor wurde einheitlich am Tag vor der Operation abgenommen. Beim einfachen Blutbild wurden folgende Messwerte erhoben: Erythrozyten, Hämoglobin, mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), Erythrozytenverteilungsbreite (RDW), Hämoglobin E, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Leukozyten, Thrombozyten, Hämatokrit.

Im Differentialblutbild wurden Unterschiede in der prozentualen Verteilung der Leukozyten (segmentkernige neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, eosinophile Granulozyten und basophile Granulozyten) verglichen. Auch der CRP-Wert wurde präoperativ bestimmt.

Im Rahmen der Gerinnungsabklärung wurden der Quick- und INR-Wert, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Thrombinzeit sowie die Menge an Fibrinogen erhoben.

An Elektrolyten im Serum wurden präoperativ Natrium, Kalium, Calcium und Chlorid bestimmt.

Das postoperative Labor wurde zwischen dem vierten und siebten postoperativen Tag abgenommen. Wie auch präoperativ waren mögliche Unterschiede bezüglich des einfachen Blutbildes, des Differentialblutbildes oder des im Rahmen der klinischen Chemie abgenommenen postoperativen CRP-Werts von Interesse. Eine Kontrolle der Blutgerinnung wurde postoperativ nicht durchgeführt.

Weitere erhobene Parameter waren: Alter, Geschlecht, Gewicht, Art der Kraniosynostose, ASA Status, Operationsdauer (in Minuten als Abstand zwischen Schnitt und Naht, Liegedauer auf der Intensivstation, gesamte Liegedauer (=Intensivstation + Station), die Menge und das Produkt an verabreichten Kolloiden und Kristalloiden sowie die intra- sowie perioperativ benötigte Menge an Blutprodukten sowie reinfundiertem, autologem Blutvolumen.

#### **2.4.1 Hauptzielgröße und Nebenzielgrößen**

Als Hauptzielgröße diente das Volumen an allogenem EK, welches jedem einzelnen Patienten intraoperativ transfundiert werden musste. Nebenzielgrößen waren das postoperativ sowie perioperativ verabreichte Volumen an allogenem EK, Blutplasma, TK, Fibrinogenkonzentrat (Haemocomplettan® P, CSL Behring GmbH, Marburg, Deutschland) sowie die postoperativen Laborwerte.

Mögliche durch SeraSeal® induzierte Nebenwirkungen wie Juckreiz, Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Wundinfektionen, Thrombosen oder Krampfanfälle wurden ebenfalls dokumentiert.



## 2.5 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung und Erstellung aller Diagramme wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Medizinischen Fakultät der LMU München durchgeführt. Hierfür wurden die Programme GraphPad Prism® 6 (Version 6.01 2012, 1992-2012 GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) sowie SPSS® (version 22.0 2013, © IBM Corporation, Armonk, USA) verwendet. Für jede Variable wurde der Kolmogorov-Smirnov Test durchgeführt, um auf eine Gaußsche Normalverteilung der Werte zu prüfen. Da normalverteilte Werte in unter 50 Prozent der Fälle vorlagen und die Fallzahl eher klein war, kam für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test und für kategoriale Variablen der Exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Um den Einfluss des unterschiedlichen Gebrauchs von Kolloiden auf den intraoperativen Transfusionsbedarf zu bewerten, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Bei kontinuierlichen Variablen wird der Median und der Interquartilsabstand in Klammern angegeben. Kategoriale Daten werden als Häufigkeit (Prozent) angegeben. Bei allen Auswertungen wurde ein zweiseitiger Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $P < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

Die folgenden graphischen Darstellungen der Messwerte sind jeweils in Form eines Streudiagramms dargestellt. Über dem Diagramm steht der Name als Titel der jeweils abgebildeten Werte. Auf der X-Achse sind in der linken Hälfte jeweils die Messwerte der Kontrollgruppe aufgetragen, bei deren Behandlung kein SeraSeal® zum Einsatz kam (=Kontrolle). In der rechten Hälfte sind die Messwerte der behandelten Patienten aufgetragen, bei denen SeraSeal® zum Einsatz kam (=SeraSeal®). Die Y-Achse ist mit der jeweils dazugehörigen Maßeinheit beschriftet und passend skaliert. Jeder einzelne Punkt in der Kontrollgruppe (•) und jedes Quadrat in der SeraSeal®-Gruppe (▪) symbolisiert somit einen Messwert eines Patienten. Da die Kontrollgruppe 23 Patienten und die SeraSeal®-Gruppe 12 Patienten umfasst, sind auf jedem Streudiagramm 23 Punkte im Bereich der Kontrollgruppe und 12 Quadrate im Bereich der SeraSeal®-Gruppe abgebildet. Bei Messwerten, die nicht bei allen Patienten erhoben worden sind, reduziert sich somit die Anzahl der Punkte und Quadrate auf die jeweilige erhobene Anzahl an Messwerten. Die beiden horizontalen Linien, die in jedem Diagramm zu sehen sind, stellen den Median der jeweiligen Messwerte dar. Ein Stern (\*) und eine eckige Klammer in einem Streudiagramm zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Messwerten der Kontroll- und SeraSeal®-Gruppe an ( $P < 0,05$ ).

Alle nachfolgenden Tabellen sind gleich aufgebaut. Es sind die Variablen (zum Beispiel: Alter) mit den dazugehörigen Werten der Kontrollgruppe (Kontrolle) und der SeraSeal®-Gruppe (SeraSeal®) dargestellt. Die Werten stellen, wenn nicht anders angegeben, den jeweiligen Median und den Interquartilsabstand in Klammern (Q1 + Q3) dar. Ein Stern (\*) neben den Messwerten zeigt wiederum einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Messwerten der Kontroll- und der SeraSeal®-Gruppe an ( $P < 0.05$ ).

### 3.1 Allgemeine Parameter

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Operation betrug in der Kontrollgruppe 9 Monate, in der SeraSeal®-Gruppe 9,5 Monate. Der jüngste Patient in der Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der Operation 6 Monate alt, der älteste Patient 29 Monate. In der SeraSeal®-Gruppe war der jüngste Patient 5,5 Monate, der älteste 20 Monate alt. Beide Gruppen wiesen hierbei keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (siehe Abbildung 1, Seite 36).

In der Kontrollgruppe war das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten 18:5, in der SeraSeal®-Gruppe 8:4. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Das Gewicht der Patienten bei der Operation betrug im Median in der Kontrollgruppe 8,70 Kilogramm (Minimum 5,92 Maximum 13,00), in der SeraSeal®-Gruppe 8,77 Kilogramm (Minimum 7,86 Maximum 10,98). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden (siehe Abbildung 1, Seite 36). Zur Größe der Kinder kann auf Grund mangelnder Dokumentation keine Angabe gemacht werden.

Die Verteilung der Krankheitsbilder innerhalb beider Gruppen unterschied sich nicht statistisch relevant voneinander. In beiden Gruppen war der Scaphocephalus die häufigste vorkommende Kraniosynostosenart. In der Kontrollgruppe waren es 52 Prozent, in der Verumgruppe 42 Prozent.

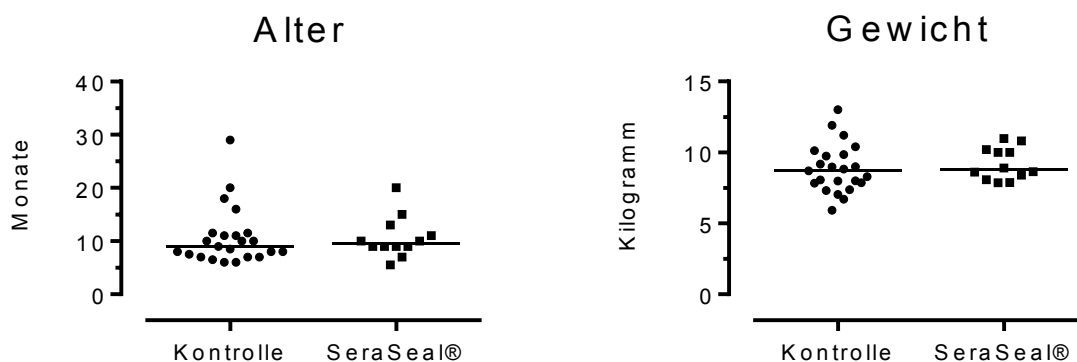


Abbildung 1: Graphische Darstellung von Alter (Monate) und Gewicht (Kilogramm) zum Zeitpunkt der Operation.

**Tabelle 1: Allgemeine Parameter**

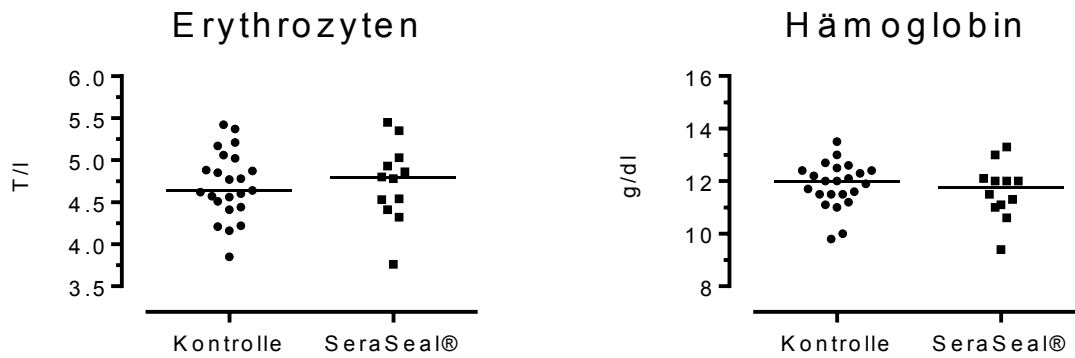
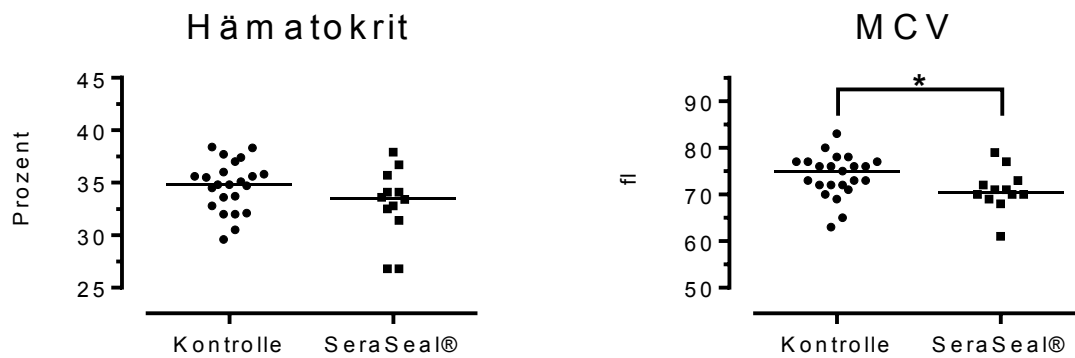
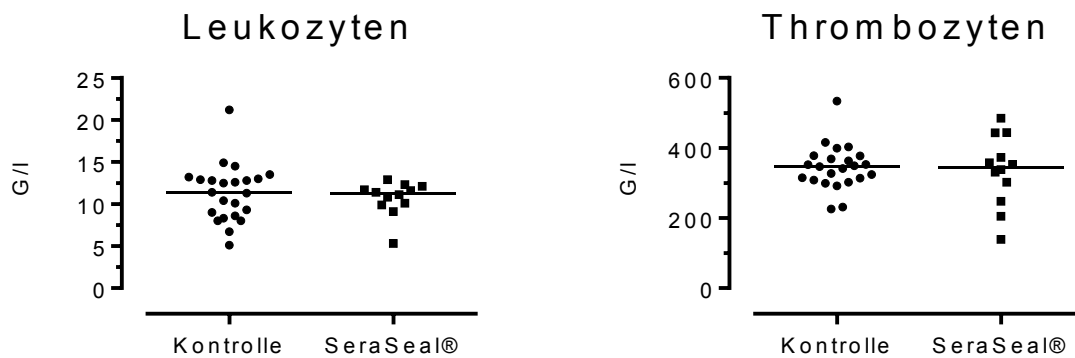
<b>Variable</b>	<b>Kontrolle (n=23)</b>	<b>SeraSeal® (n=12)</b>
Männlich/Weiblich	18:5	8:4
Alter (Monate)	9,0 (7,0 – 11,5)	9,5 (9,0 – 12,5)
Gewicht (kg)	8,7 (7,8 – 9,8)	8,8 (8,2 – 10,2)
ASA Status (I/II/III)	20/3/0	7/4/1
<b>Kraniosynostosenart†</b>		
Plagiocephalus	3 (13)	1 (8)
Scaphocephalus	12 (52)	5 (42)
Trigonocephalus	7 (31)	4 (33)
Kombination	1 (4)	2 (17)

Wenn nicht anders vermerkt, stellen die angegeben Werte den Median (Interquartilsabstand) dar.

† Werte stellen die Häufigkeit (prozentueller Anteil) der jeweiligen Variable dar.

### **3.2 Präoperatives Labor**

Beim einfachen Blutbild konnte einzig beim MCV ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der Median für die Kontrollgruppe betrug hier 75,0 Femtoliter (Minimum 63,0 Maximum 83,0), in der SeraSeal®-Gruppe 70,5 Femtoliter (Minimum 61,0 Maximum 79,0). Die Abbildung 2 auf Seite 38 zeigt die wichtigsten Messwerte in einer graphischen Darstellung.

**A****B****C**

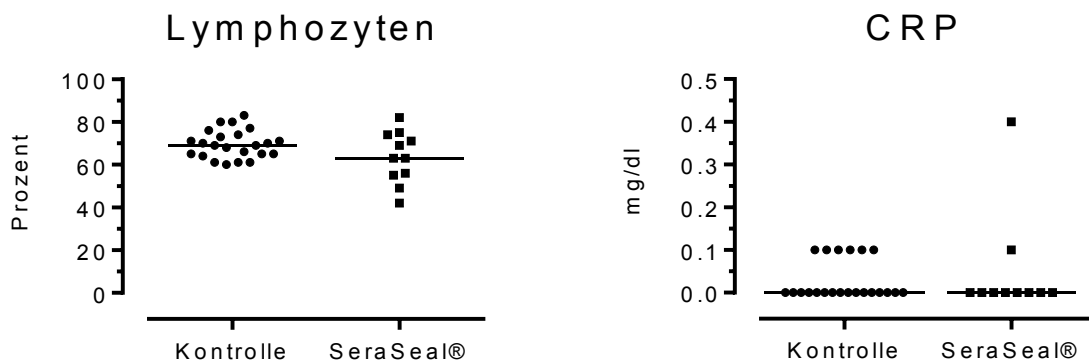
**Abbildung 2: Graphische Darstellung ausgewählter Werte des einfachen Blutbilds präoperativ.**

Die Streudiagramme bei A zeigen die Messwerte für Erythrozyten (T/l) und Hämoglobin (g/dl). Die Diagramme B+C zeigen die Messwerte für Hämatokrit (Prozent), MCV (fl), Leukozyten (G/l) und Thrombozyten (G/l).

\* $P < 0,05$

Weder im Differentialblutbild noch im CRP-Wert konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

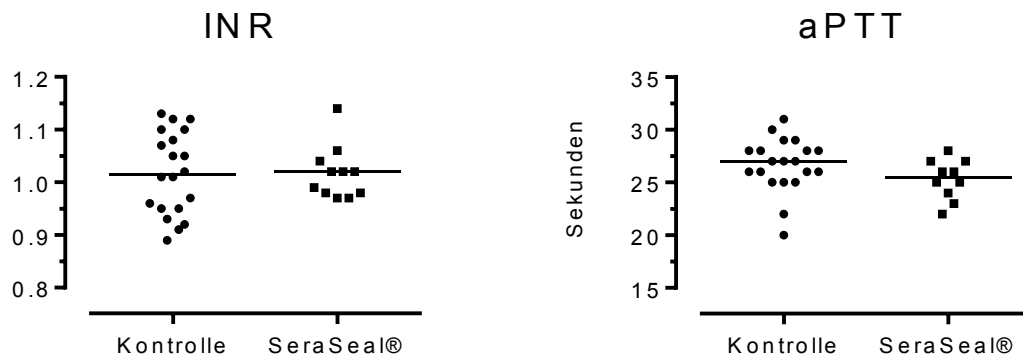
Abbildung 3 (unten) zeigt graphisch den prozentualen Anteil an Lymphozyten sowie den CRP-Wert beider Gruppen.



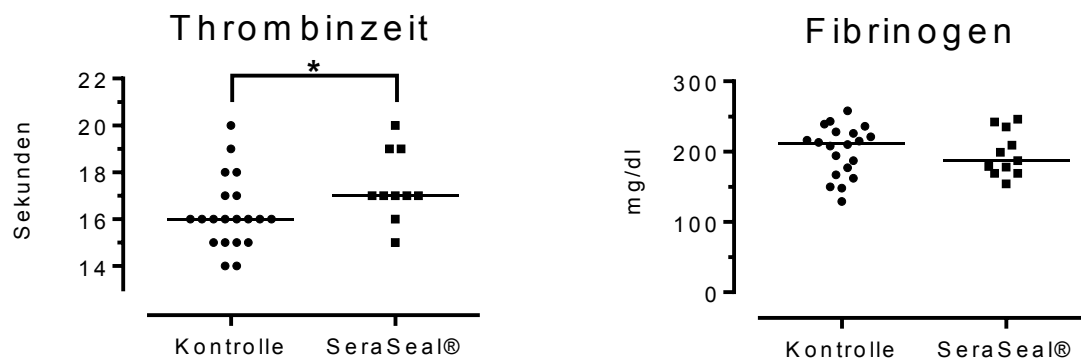
**Abbildung 3:** Graphische Darstellung vom Anteil an Lymphozyten (Prozent) anhand des Differentialblutbilds und dem gemessenen CRP-Wert (mg/dl) präoperativ.

Bei der Gerinnungsabklärung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Thrombinzeit. Hier betrug der Median in der Kontrollgruppe 16,0 Sekunden (Minimum 14,0 Maximum 20,0), in der SeraSeal®-Gruppe 17,0 Sekunden (Minimum 15,0 Maximum 20,0). Die graphische Darstellung wichtiger Gerinnungsparameter ist in Abbildung 4 auf Seite 40 abgebildet.

**A**



**B**



**Abbildung 4: Graphische Darstellung der präoperativen Gerinnungssituation.**

Die Abbildungen bei **A** zeigen die Messwerte für die INR und die aPTT (Sekunden). Abbildungen **B** zeigen die Messwerte für die Thrombinzeit (Sekunden) und die Menge an vorhandenem Fibrinogen (mg/dl).

**\*P < 0,05**

Bei den Elektrolyten im Serum zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

**Tabelle 2: Präoperatives Labor**

<b>Variable</b>	<b>Kontrolle (n=23)</b>	<b>SeraSeal® (n=12)</b>
<b>Blutbild einfach</b>		
Erythrozyten (T/l)	4,6 (4,4 – 5,0)	4,8 (4,4 – 5,0)
Hämoglobin (g/dl)	12,0 (11,5 – 12,4)	11,8 (11,0 – 12,1)
MCV (fl)	75,0 (72,0 – 77,0)*	70,5 (69,3 – 72,8)*
RDW (Prozent)	13,3 (12,8 – 14,4)	14,1 (13,1 – 14,6)
Hämoglobin E (pg)	26,0 (24,0 – 27,0)	25,0 (24,0 – 25,0)
MCHC (g/dl)	34,0 (33,0 – 35,0)	35,0 (34,0 – 35,8)
Leukozyten (G/l)	11,4 (8,6 – 13,0)	11,3 (10,0 – 12,0)
Thrombozyten (G/l)	347,0 (308,0 – 377,0)	345,5 (261,5 – 425,5)
Hämatokrit (Prozent)	34,8 (32,8 – 36,0)	33,5 (31,7 – 35,3)
<b>Differentialblutbild (Prozent)</b>		
Segmentkernige neutrophile		
Granulozyten	23,0 (17,0 – 28,0)	28,0 (16,0 – 38,0)
Lymphozyten	69,0 (65,0 – 74,0)	63,0 (55,0 – 74,0)
Monozyten	4,0 (3,0 – 7,0)	5,0 (4,0 – 5,0)
Eosinophile Granulozyten	2,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (1,0 – 3,0)
Basophile Granulozyten	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0 (0,0 – 0,0)
<b>Gerinnung</b>		
Quick (Prozent)	97,0 (85,3 – 107,8)	98,0 (93,0 – 105,0)
INR	1,02 (0,95 – 1,10)	1,02 (0,98 – 1,04)
aPTT (Sekunden)	27,0 (25,3 – 28,0)	25,5 (23,8 – 27,0)
Thrombinzeit (Sekunden)	16,0 (15,0 – 17,0)*	17,0 (16,8 – 19,0)*
Fibrinogen (mg/dl)	211,5 (169,5 – 227,5)	187,0 (169,0 – 235,0)



**Elektrolyte im Serum (mMol/l)**

Natrium	138,0 (137,0 – 139,5)	139,0 (137,0 – 139,0)
Kalium	4,84 (4,34 – 4,91)	5,00 (4,77 – 5,17)
Calcium	2,64 (2,58 – 2,67)	2,66 (2,56 – 2,73)
Chlorid	104,0 (103,0 – 105,0)	106,0 (104,0 – 107,0)

**Klinische Chemie**

CRP (mg/dl)	0,0 (0,0 – 0,10)	0,0 (0,0 – 0,03)
-------------	------------------	------------------

Wenn nicht anders vermerkt, stellen die angegeben Werte den Median (Interquartilsabstand) dar.

\*P<0,05

### 3.3 Transfusionsbedarf

Die Hauptzielgröße der statistischen Auswertung war das benötigte Volumen an allogenem EK, welches während der Operation transfundiert werden musste.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Menge zwischen beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe betrug der Median 310 Milliliter (Minimum 168 Maximum 810), in der SeraSeal®-Gruppe lag der Median bei 172 Milliliter (Minimum 0 Maximum 270). Dies entspricht einer Minimierung des Transfusionsbedarfs um 44,5 Prozent.

Abbildung 5 (unten) zeigt den Unterschied in einer Graphik.

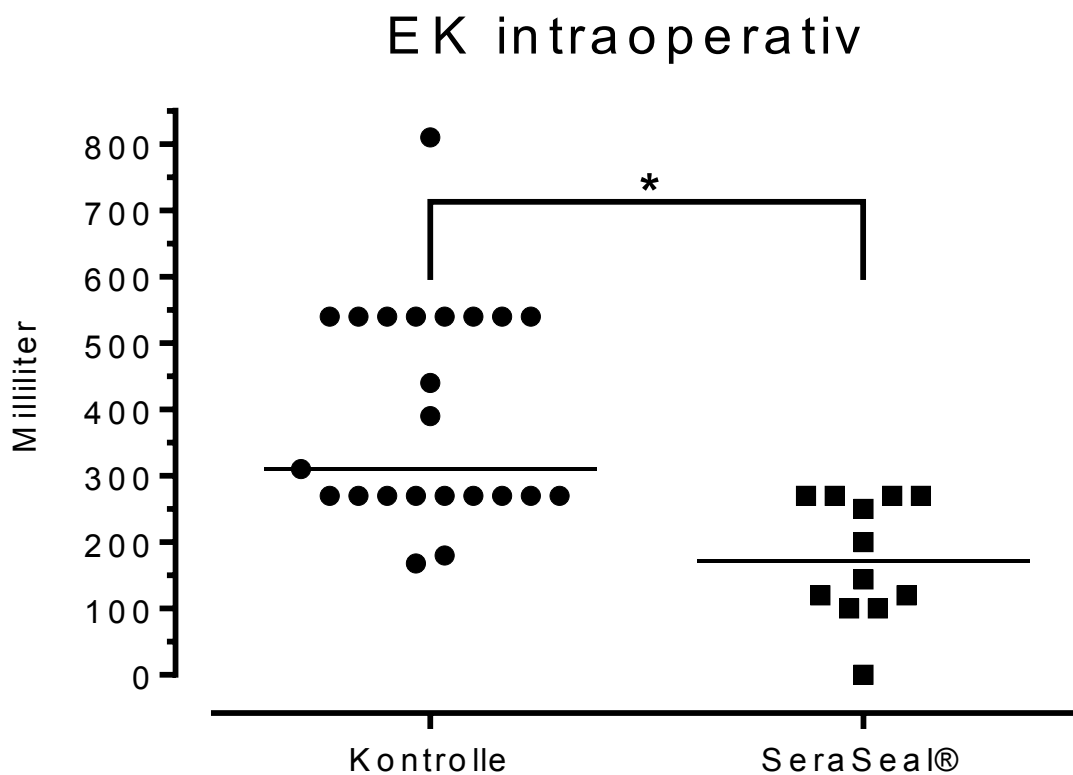


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Hauptzielgröße „Benötigtes Volumen an allogenem EK (ml) während der Operation“. \*P < 0,05

Weiters wurde auch die Menge an EK-Volumen dokumentiert, die nach der Operation (entweder auf der Intensivstation oder auf der Station) gegeben wurde. Der späteste Zeitpunkt war am 2. postoperativen Tag. Hierbei unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant voneinander. Abbildung 6 (unten) zeigt das dazugehörige Diagramm.

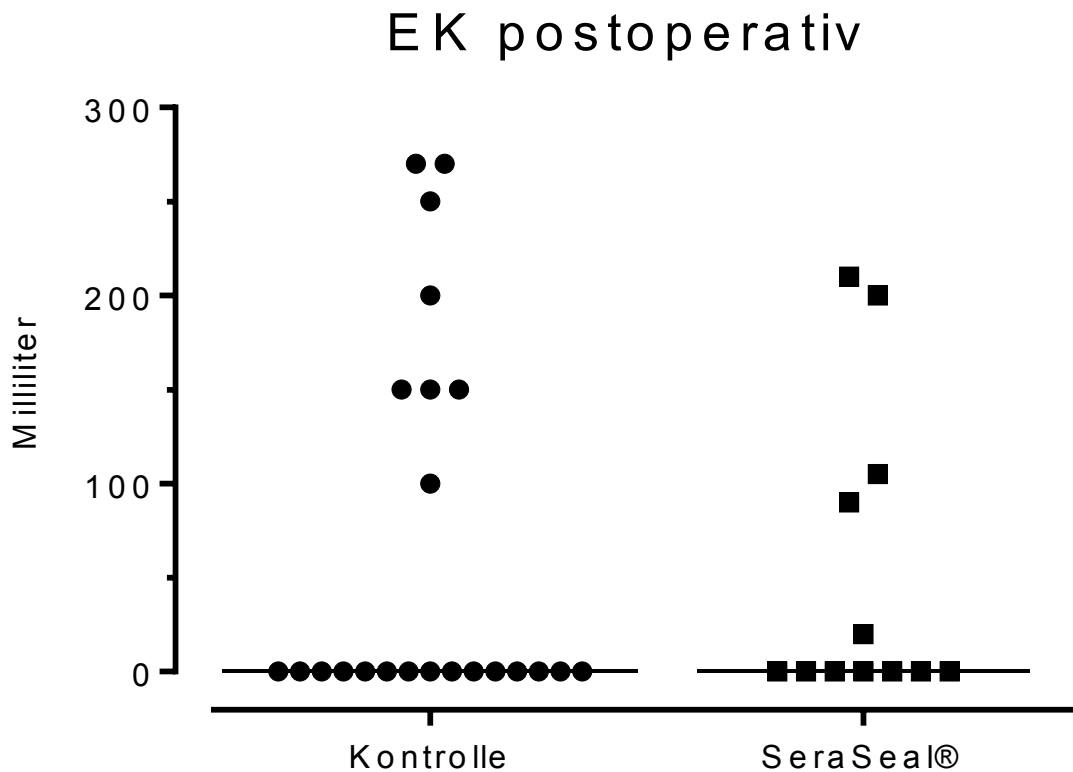
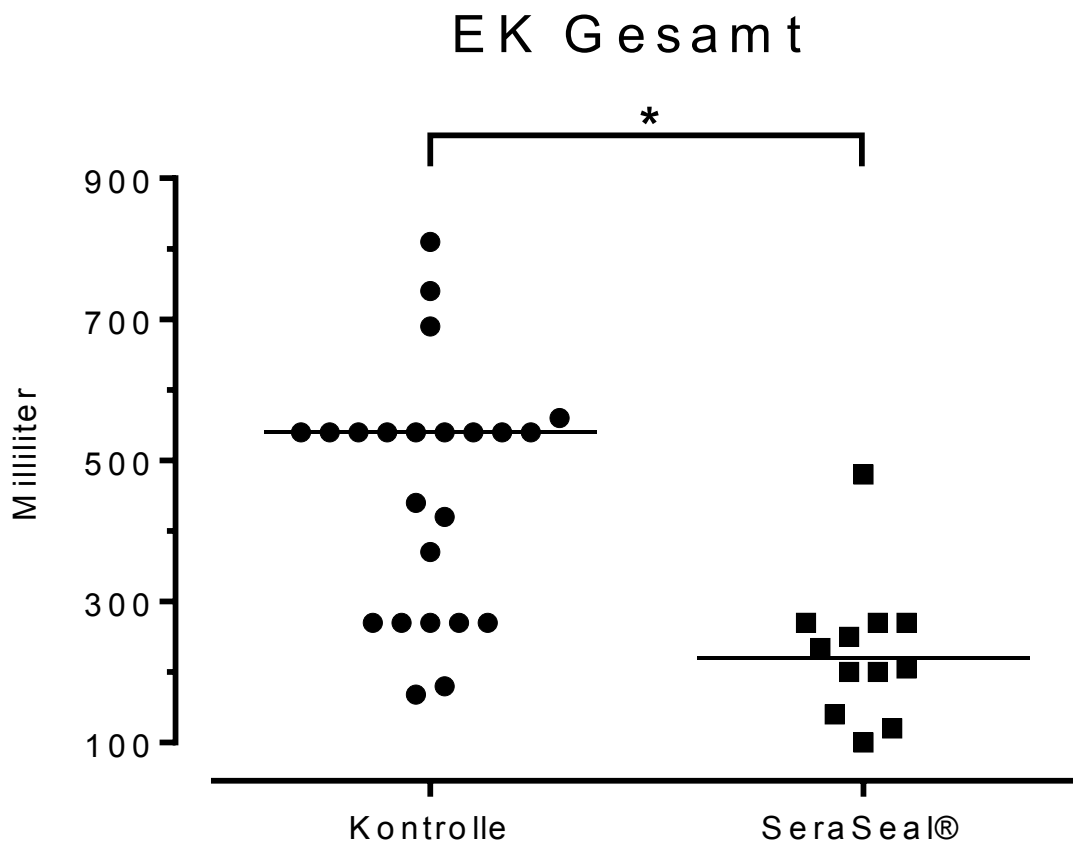


Abbildung 6: Graphische Darstellung des Volumens an allogenem EK (ml) transfundiert bis 2 Tage postoperativ.

Die Summe aus intra- und postoperativ transfundiertem EK ergibt das gesamte, perioperativ transfundierte EK als Nebenzielgröße. Auch wenn allen Kindern beider Gruppen perioperativ EK transfundiert werden musste, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Menge zwischen beiden Gruppen.

Der Median in der Kontrollgruppe betrug 540 Milliliter (Minimum 168 Maximum 810) während er in der SeraSeal®-Gruppe mit 220 Milliliter (Minimum 100 Maximum 480) geringer war.

Dies entspricht einer Minimierung des perioperativen Transfusionsbedarfs in der SeraSeal®-Gruppe um 59,3 Prozent gegenüber der Kontrollgruppe. Abbildung 7 (unten) zeigt den Unterschied als Streudiagramm dargestellt.



**Abbildung 7: Graphische Darstellung des Volumens an perioperativ transfundiertem EK (ml). \*P < 0,05**

Dabei unterschied sich die Menge an retransfundiertem Blut aus dem Cellsaver, der bei allen Patienten zum Einsatz kam, nicht zwischen den beiden Gruppen (Abbildung 8 auf Seite 46).

A scatter plot comparing blood loss volume in milliliters between two experimental groups: 'Kontrolle' and 'SeraSeal®'. The y-axis ranges from 0 to 500 ml. The 'Kontrolle' group shows significantly higher variability and mean values compared to the 'SeraSeal®' group.

Group	Blood Loss Volume [ml]
Kontrolle	10
Kontrolle	10
Kontrolle	70
Kontrolle	80
Kontrolle	90
Kontrolle	110
Kontrolle	110
Kontrolle	120
Kontrolle	130
Kontrolle	160
Kontrolle	200
Kontrolle	250
Kontrolle	260
Kontrolle	300
Kontrolle	340
Kontrolle	430
SeraSeal®	10
SeraSeal®	10
SeraSeal®	10
SeraSeal®	10
SeraSeal®	10
SeraSeal®	10
SeraSeal®	10
SeraSeal®	130
SeraSeal®	140
SeraSeal®	200
SeraSeal®	220
SeraSeal®	230
SeraSeal®	360

Verglichen wurde auch der notwendige Bedarf an humanem Plasma (Octaplas® SD, Octapharma GmbH, Wien, Österreich) intra- sowie perioperativ. In der Kontrollgruppe benötigten 17 (73,9 Prozent) von 23 Kindern humanes Plasma im Vergleich zu 4 (33,3 Prozent) von 12 Kindern in der Verumgruppe ( $P < 0,05$ ).

Einem Kind aus der Kontrollgruppe wurden 60mg Tranexamsäure intraoperativ, sowie einem Kind 100mg postoperativ verabreicht. In der Verumgruppe bekam nur ein Kind 100mg Tranexamsäure.

46

**Tabelle 3: Transfusionsbedarf**

<b>Variable</b>	<b>Kontrolle (n=23)</b>	<b>SeraSeal® (n=12)</b>
<b>Volumen an verabreichtem EK (ml/kg)</b>		
Intraoperativ	40,3 (27,4 – 67,0)*	17,6 (12,1 – 30,5)*
Postoperativ	0,0 (0,0 – 17,0)	0,0 (0,0 – 10,2)
Gesamt	55,4 (32,6 – 73,3)*	23,2 (18,0 – 30,5)*
<b>Anzahl der Kinder, die humanes Plasma verabreicht bekamen†</b>		
Intraoperativ	17 (73,9)*	4 (33,3)*
Postoperativ	1 (4,3)	0 (0,0)
Gesamt	17 (73,9)*	4 (33,3)*
<b>Retransfundiertes Cellsaver-Blut (ml)</b>		
Intraoperativ	110,0 (63,0 – 206,0)	65,0 (0,0 – 214,3)
<b>Anzahl der Kinder, die Fibrinogen verabreicht bekamen†</b>		
Intraoperativ	8 (34,8)	2 (16,7)
Postoperativ	4 (17,4)	2 (16,7)
Gesamt	12 (52,2)	4 (33,3)
<b>Anzahl der Kinder, die Thrombozytenkonzentrate verabreicht bekamen†</b>		
Intraoperativ	0 (0,0)	0 (0,0)
Postoperativ	2 (8,7)	0 (0,0)

Wenn nicht anders vermerkt, stellen die angegeben Werte den Median (Interquartilsabstand) dar.

† Werte stellen die Häufigkeit (prozentueller Anteil) der jeweiligen Variable dar.

\*P<0,05

### 3.4 Operativer Verlauf

Die Operationsdauer unterschied sich statistisch signifikant zwischen beiden Gruppen. In der Kontrollgruppe betrug der Median 182 Minuten (Minimum 130 Maximum 247). In der SeraSeal®-Gruppe war er mit 149 Minuten (Minimum 109 Maximum 229) geringer. Siehe dazu Abbildung 9 (unten).

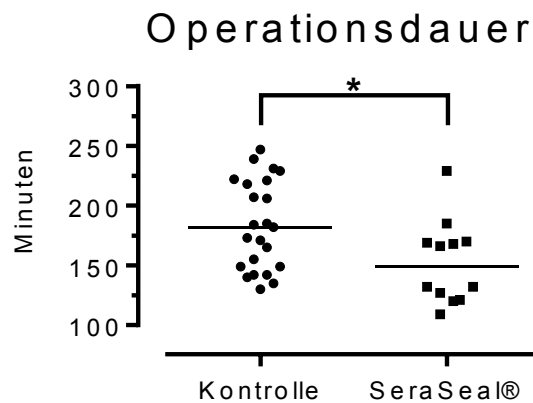
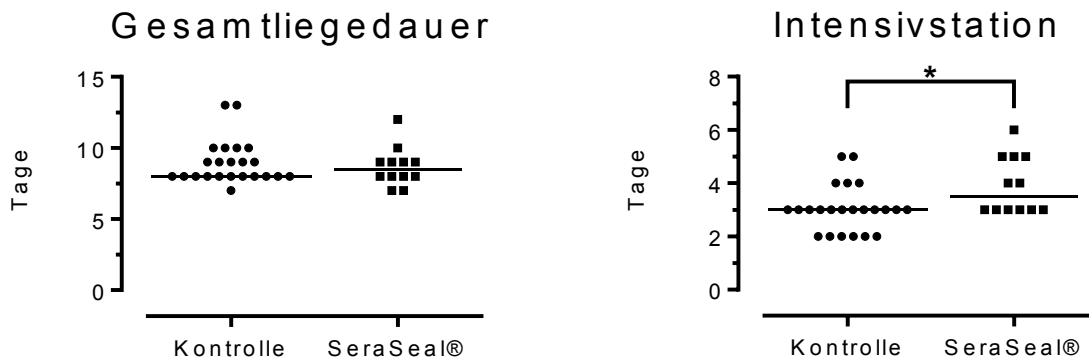


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Operationsdauer (Schnitt bis Naht in Minuten). \*P < 0,05

Während sich in der Gesamtliegedauer kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt hat, war die Liegedauer auf der Intensivstation in der SeraSeal®-Gruppe höher. Der Median betrug hier 3,5 Tage (Minimum 3,0 Maximum 6,0) während er in der Kontrollgruppe 3,0 Tage betrug (Minimum 2,0 Maximum 5,0). Die Abbildung 10 auf Seite 49 zeigt die erhobenen Werte graphisch.



**Abbildung 10: Graphische Darstellung der Gesamtliegedauer (=Intensivstation + Station in Tagen) und der Liegedauer auf der Intensivstation (Tage). \*P < 0,05**

Die Kinder in der SeraSeal®-Gruppe haben signifikant weniger Kristalloide verabreicht bekommen als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe betrug der Median 71,0 ml/kg (Minimum 24,7 Maximum 159,0), in der SeraSeal®-Gruppe war er mit 31,0 ml/kg (Minimum 21,2 Maximum 81,0) signifikant geringer. Bei den verabreichten Kolloiden zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Jedoch unterschieden sich die verabreichten Kolloide in ihrem Wirkstoff, da sowohl HES als auch Albumin benutzt wurden. Eine durchgeführte multiple lineare Regressionsanalyse, die die Auswirkung des unterschiedlichen Gebrauchs von Kolloiden auf den intraoperativen Transfusionsbedarf zeigt, ist in Tabelle 4 auf Seite 50 zu sehen:



**Tabelle 4: Auswirkung unterschiedlicher Kolloide auf den intraoperativen Transfusionsbedarf**

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	P
Konstanter Term	175,60	42,03	0,000
Kontrollgruppe vs. SeraSeal®	169,18	52,21	0,003
HES in ml	-0,56	1,31	0,673
Humanalbumin in ml	0,14	0,49	0,773
Kontrollgruppe x HES in ml vs. SeraSeal®-Gruppe x HES in ml	1,14	1,34	0,403
Kontrollgruppe x Humanalbumin in ml vs. SeraSeal®-Gruppe x Humanalbumin in ml	1,72	0,71	0,021

Angegeben sind die absoluten Werte.

**Tabelle 5: Operativer Verlauf**

Variable	Kontrolle (n=23)	SeraSeal® (n=12)
Gesamtliegedauer (Tage)	8,0 (8,0 – 10,0)	8,5 (8,0 – 9,0)
Liegedauer Intensivstation (Tage)	3,0 (2,0 – 3,0)*	3,5 (3,0 – 5,0)*
Operationsdauer (Minuten)	182,0 (149,0 – 221,0)*	149,0 (122,5 – 169,8)*
Verabreichte Kristalloide (ml/kg)	71,0 (57,5 – 124,1)*	30,9 (24,9 – 58,0)*
Verabreichte Kolloide (ml/kg)	0,0 (0,0 – 17,1)	0,0 (0,0 – 9,0)
Anzahl der Kinder, die Kolloide bekommen haben†		
Intraoperativ	8 (34,8)	5 (41,7)
Hiervon bekamen die Kinder†		
HES	7 (87,5)	1 (20,0)
Albumin 5 Prozent	1 (12,5)	4 (80,0)

Wenn nicht anders vermerkt, stellen die angegeben Werte den Median (Interquartilsabstand) dar.

† Werte stellen die Häufigkeit (prozentueller Anteil) der jeweiligen Variable dar.

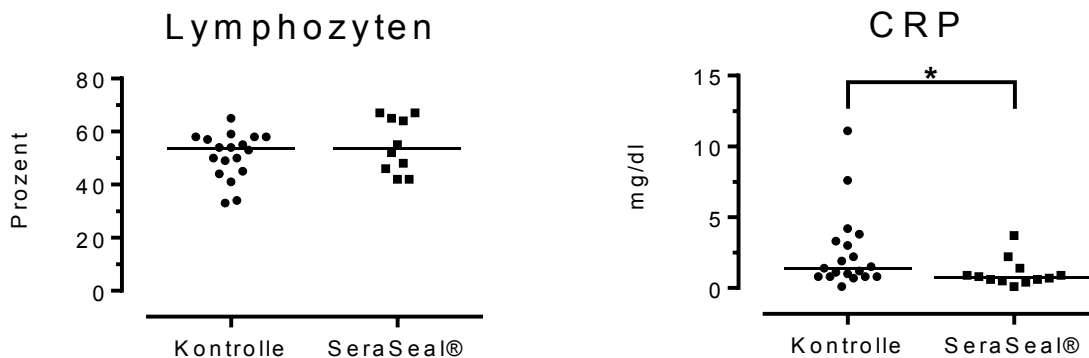
\*P<0,05

### 3.5 Postoperatives Labor

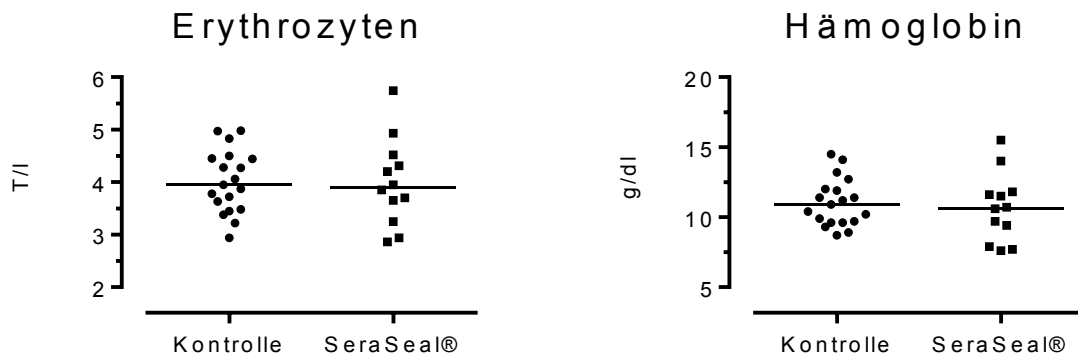
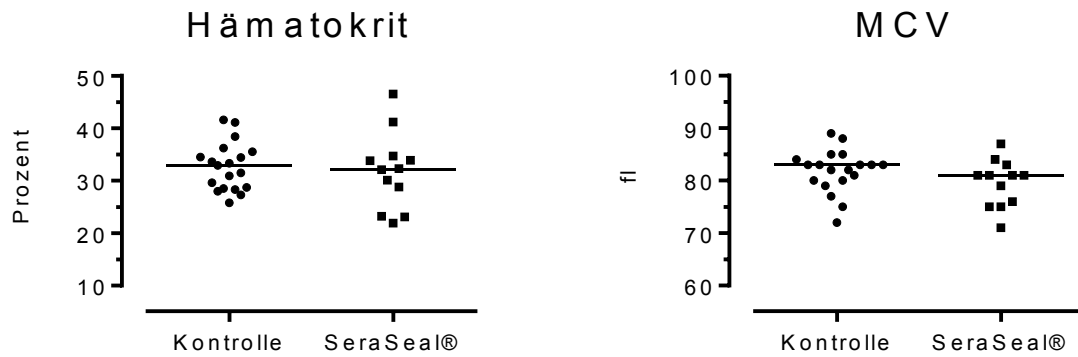
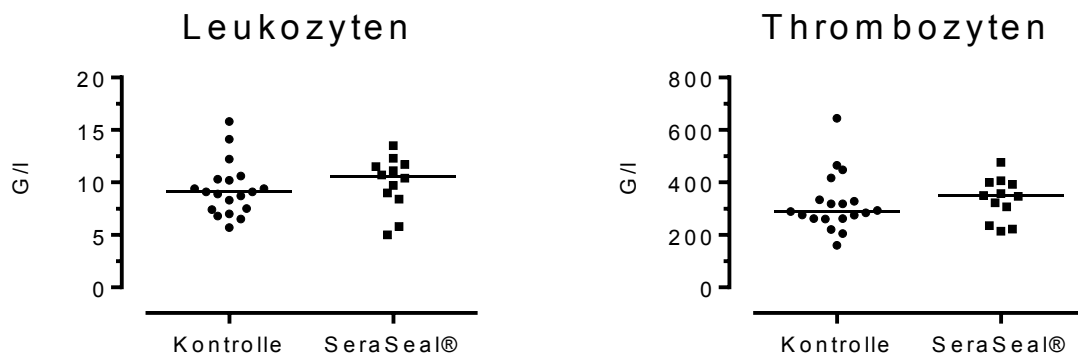
Im Rahmen des einfachen Blutbilds konnte bei keinem der Werte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Abbildung 12 auf Seite 52 zeigt die wichtigsten Messwerte in einer graphischen Darstellung.

Auch im postoperativen Differentialblutbild unterschieden sich beide Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander (graphische Darstellung des Lymphozytenanteils in Abbildung 11 (unten)).

Jedoch war der postoperativ gemessene CRP-Wert in der SeraSeal®-Gruppe signifikant niedriger. Er betrug im Median 0,75 mg/dl (Minimum 0,10 Maximum 3,70) während er in der Kontrollgruppe im Median 1,40 mg/dl (Minimum 0,10 Maximum 11,10) betrug. Der statistisch signifikante Unterschied ist in Abbildung 11 (unten) dargestellt.



**Abbildung 11: Graphische Darstellung vom Anteil an Lymphozyten (Prozent) anhand des Differentialblutbilds und von dem gemessenen CRP-Wert (mg/dl) postoperativ. \*P < 0,05**

**A****B****C**

**Abbildung 12: Graphische Darstellung ausgewählter Werte des einfachen Blutbilds postoperativ.**

Die Streudiagramme bei A zeigen die Messwerte für Erythrozyten (T/l) und Hämoglobin (g/dl). Die Diagramme B+C zeigen die Messwerte für Hämatokrit (Prozent), MCV (fl), Leukozyten (G/l) und Thrombozyten (G/l).

**Tabelle 6: Postoperatives Labor**

<b>Variable</b>	<b>Kontrolle (n=23)</b>	<b>SeraSeal® (n=12)</b>
<b>Blutbild einfach</b>		
Erythrozyten (T/l)	4,0 (3,5 – 4,5)	3,9 (3,4 – 4,5)
Hämoglobin (g/dl)	10,9 (9,6 – 12,0)	10,7 (8,3 – 11,8)
MCV (fl)	83,0 (80,0 – 84,0)	81,0 (75,3 – 82,5)
RDW (Prozent)	14,0 (13,6 – 15,0)	14,8 (14,4 – 15,2)
Hämoglobin E (pg)	28,0 (27,0 – 29,0)	27,0 (25,3 – 28,0)
MCHC (g/dl)	34,0 (33,0 – 35,0)	33,5 (33,0 – 34,0)
Leukozyten (G/l)	9,1 (7,4 – 10,3)	10,6 (8,6 – 11,7)
Thrombozyten (G/l)	289,0 (262,0 – 334,0)	348,5 (253,0 – 398,0)
Hämatokrit (Prozent)	32,9 (28,5 – 35,5)	32,2 (24,6 – 34,5)
<b>Differentialblutbild (Prozent)</b>		
Segmentkernige neutrophile		
Granulozyten	37,0 (32,8 – 44,3)	33,0 (25,3 – 43,8)
Lymphozyten	53,5 (44,8 – 58,0)	53,5 (45,0 – 65,5)
Monozyten	5,5 (4,0 – 7,0)	5,5 (5,0 – 7,3)
Eosinophile Granulozyten	4,0 (2,0 – 5,0)	4,0 (3,0 – 5,3)
Basophile Granulozyten	0,0 (0,0 – 0,3)	0,0 (0,0 – 1,0)
<b>Klinische Chemie</b>		
CRP (mg/dl)	1,4 (0,8 – 3,3)*	0,8 (0,5 – 1,3)*

Wenn nicht anders vermerkt, stellen die angegeben Werte den Median (Interquartilsabstand) dar.

\*P<0,05

## 4 Diskussion

### 4.1 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit deutet an, dass topisch appliziertes SeraSeal®, zusätzlich angewendet zu Knochenwachs den perioperativen Transfusionsbedarf in der pädiatrischen Kraniotomienchirurgie ohne aufgetretene Nebenwirkungen signifikant reduzieren könnte. Möglicherweise resultiert diese Reduktion daraus, dass durch die zusätzliche Verwendung von SeraSeal® nach Ablösung des Pericraniums die Blutungen aus den Venae emissariae schneller und suffizienter gestillt werden können als durch Knochenwachs alleine. Dadurch geht über diese Blutungsquelle während der gesamten Operation weniger Blut verloren - somit können der Blutverlust während der Operation minimiert und der perioperative Transfusionsbedarf vermindert werden.

Die Hauptzielgröße der vorliegenden Studie war das Volumen an allogenen EK, welches während der Operation den Patienten auf Grund des Blutverlusts infundiert werden musste. Diese Menge war in der SeraSeal®-Gruppe signifikant niedriger. Betrachtet man das gesamte, perioperativ verabreichte Volumen an allogenen EK, zeigt sich ebenfalls eine signifikante Verminderung des Transfusionsbedarfs in der SeraSeal®-Gruppe. Zwar konnte kein Kind beider Gruppen ohne die perioperative Gabe von Fremdblut operiert werden, doch in der SeraSeal®-Gruppe benötigte ein Kind keine intraoperativen EK-Transfusionen.

Bezogen auf das Körpergewicht ergibt sich in der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 54 ml/kg an perioperativ transfundiertem EK. Dies entspricht fast genau der Menge von 51 ml/kg, die auch *Stricker, Shaw et al.* (2010) in ihrer Studie mit einer Fallzahl von 159 Patienten beschrieben. In der SeraSeal®-Gruppe ergab sich hier ein Mittelwert von 25 ml/kg – dies entspricht einer Reduktion um 53,7 Prozent.

## 4.2 Stellenwert von SeraSeal®

Anhand unserer Ergebnisse könnte SeraSeal® in der Kraniosynostosenchirurgie einen großen Beitrag zur Minimierung des intraoperativen Blutverlusts im Sinne der zweiten Säule des PBM-Konzepts leisten. Nach unserem Wissen und ausführlicher Literaturrecherche gibt es weder Studien zur Anwendung von SeraSeal® in der Kraniosynostosenchirurgie, noch Studien, die SeraSeal® mit anderen topischen Hämostatika in der Kraniosynostosenchirurgie vergleichen. Somit kann die vorliegende Arbeit als eine Hypothesen-generierende Pilotstudie dieses therapeutischen Ansatzes gesehen werden.

Natürlich trägt ein topisches Hämostatikum wie SeraSeal® nur einen kleinen Teil zur Minimierung des Blutverlusts in der Kraniosynostosenchirurgie bei. Es gibt viele andere Ansätze, teilweise multifaktorielle Protokolle (z.B. Tranexamsäure (*Dadure, Sauter et al. 2011, Goobie, Meier et al. 2011, Maugans, Martin et al. 2011, Crantford, Wood et al. 2015*), die präoperative Verabreichung von Erythropoetin (*Helfaer, Carson et al. 1998, Fearon und Weinthal 2002, Meneghini, Zadra et al. 2003, Fearon, Cook et al. 2014, Vega, Lyon et al. 2014*), die Akzeptanz geringer Hämoglobinwerte (*Stricker, Fiadjoe et al. 2012, Vega, Lyon et al. 2014, Nguyen, Hill et al. 2015*), die alle vielversprechende Ergebnisse zur Minimierung des Blutverlusts und des Transfusionsbedarfs zeigen. Auch die in Kapitel 1.6.2 aufgezählten Möglichkeiten finden bei operativen Eingriffen aller Art Anwendung zur Minimierung des Fremdblutbedarfs. Diese Konzepte und Mittel schließen sich jedoch nicht gegenseitig aus, sondern die Kombination dieser multifaktoriellen Protokolle zusammen mit einem topischen Hämostatikum, wie zum Beispiel SeraSeal®, könnte das beste Konzept sein, eine sorgfältige Blutstillung und in Folge eine Minimierung des Transfusionsbedarfs zu erreichen.

### 4.3 Blutverlust als aktuelles Thema

Obwohl es viele Ansätze gibt, den perioperativen Blutverlust zu vermindern (zum Beispiel calvarial vault remodeling (*Sanger, David et al.* 2014)), zeigen neuere Studien, dass dies auch heutzutage noch ein aktuelles Problem ist (*White, Marcus et al.* 2009, *van Uiter, Megens et al.* 2011). Je höher der Blutverlust ist, desto mehr Volumen muss den Patienten an allogenen EK und anderen Blutprodukten transfundiert werden.

Doch der Zweifel an dem Nutzen von Bluttransfusionen im klinischen Umfeld steigt (*Isbister, Shander et al.* 2011). Hierbei bereiten nicht nur transfusionsbedingte Infektionen oder hämolytische Reaktionen Sorge, sondern vielmehr die Ungewissheit über positive Effekte von Transfusionen und sogar die möglichen Schäden, die mit einer Transfusion einhergehen können (*von Heymann und Krämer* 2011). Besonders bei Kindern ist die Häufigkeit von Behandlungsschäden gegenüber der bei Erwachsenen erhöht (*Lavoie* 2011).

*Goodman, Pollack et al.* (2003) zeigten in ihrer Studie, dass die Gabe von EK bei Kindern mit einem erhöhten Ressourcenaufwand auf der Intensivstation und daher mit einer möglicherweise erhöhten Morbidität einhergeht.

### 4.4 Vergleichbarkeit beider Gruppen

Um die Vergleichbarkeit beider Patientenkollektive präoperativ zu gewährleisten, wurden die Patienten anhand allgemeiner Grundmerkmale wie Alter, Geschlecht, Gewicht und des präoperativen Labors verglichen.

Bei der Auswertung der allgemeinen Merkmale ergab sich zum Zeitpunkt der Operation zwischen beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Die körperlichen Voraussetzungen und Konstitutionen, welche die Patienten zum Zeitpunkt der Operationen aufwiesen, waren in der Kontrollgruppe und in der SeraSeal®-Gruppe vergleichbar. Dies ist insofern wichtig, da die körperliche Verfassung, besonders das Alter und das Gewicht, direkt proportional zum Gesamtblutvolumen sind (*Striebel* 2012).

Je niedriger das Körpergewicht und daher auch das Gesamtblutvolumen ist, desto höher ist der zu erwartende relative Blutverlust bei der Operation (*van Uitert, Megens et al. 2011*). Auch hat ein jüngerer Patient einen eher höheren relativen Blutverlust als ein älterer Patient (*White, Marcus et al. 2009*).

Zwar litten die Patienten an unterschiedlichen Kraniosynostosenarten, jedoch war die Operationsmethode stets dieselbe. Auch die Verteilung der Kraniosynostosenarten zwischen beiden Gruppen war vergleichbar. Die Applikation von SeraSeal® auf die Calvaria, nach Ablösung des Periosts, fand bei allen Patienten auf dieselbe Art und Weise statt, um die kontinuierlichen Blutungen aus den Venae emissariae zu vermindern.

Auch das präoperative Labor, das standardmäßig am ersten Tag vor der Operation abgenommen wurde, zeigte zwischen den beiden Gruppen keine klinisch relevanten Unterschiede. Von allen abgenommenen Werten unterschieden sich lediglich das MCV und die Thrombinzeit signifikant zwischen beiden Patientenkollektiven, jedoch ohne klinische Relevanz.

Weiters wurden zwischen beiden Kollektiven das operative Setting sowie das postoperative Labor ausgewertet, um auch hier eine Vergleichbarkeit gewährleisten zu können.

Das operative Setting war stets dasselbe. Im Artikel von *van Uitert, Megens et al. (2011)* wird von den Autoren darauf hingewiesen, dass der Blutverlust sowie die Dauer der Operation durch ein fixes Operationsteam gesenkt werden können. Als Verweis werden zwei Studien aus der Pankreaschirurgie von Erwachsenen angeführt (*Tseng, Pisters et al. 2007, Schmidt, Turrini et al. 2010*). Doch es gibt Berichte von Institutionen, an denen feste Operationsteams für die Behandlung von Kraniosynostosen vorhanden sind und der Blutverlust dennoch nicht weniger ist, als in der Studie von *van Uitert et al.* beschrieben wurde (*Stricker, Fiadjoe et al. 2012*). Bei der hier vorliegenden Arbeit bestand das erfahrene Operationsteam immer aus demselben Neurochirurgen und demselben Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen, die jede Operation gemeinsam durchführten.



Ebenfalls wurde in beiden Kollektiven dieselbe Operationsmethode angewandt. Bei jeder Operation kam ein Cellsaver zum Einsatz, wobei sich die retransfundierte Menge an Blutvolumen in beiden Gruppen nicht signifikant unterschied.

Bei den Anästhesisten handelte es sich stets um im Umgang mit dieser Art von Operationen bei Kindern erfahrene Fachärzte. Bei der Indikation zur Transfusion und dem Umgang mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten hielt sich jeder Anästhesist streng an die Querschnitts-Leitlinien (BÄK) der Bundesärztekammer (*Bundesärztekammer* 2014).

Bei den Ergebnissen des postoperativen Labors beider Gruppen konnte ebenso kein klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden, der einen Einfluss auf den perioperativen Transfusionsbedarf gehabt haben könnte.

Allerdings war die Operationsdauer kürzer und die Menge an verabreichten Kristalloiden in der SeraSeal®-Gruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Für beide Phänomene kann eine ähnliche Erklärung angenommen werden: Je länger eine Operation dauert, desto höher scheint der damit einhergehende Blutverlust zu sein (*White, Marcus et al.* 2009, *Stricker, Shaw et al.* 2010, *van Uitert, Megens et al.* 2011). Die Notwendigkeit, den perioperativen Blutverlust mit Kristalloiden, Kolloiden oder allogenen EK auszugleichen, hängt somit auch mit der Dauer der Operation zusammen. Hier kann jedoch keine Kausalität bewiesen werden, es gibt theoretisch zwei Erklärungen: die Operationsdauer und der damit auch erhöhte Transfusionsbedarf war auf Grund der verbesserten Erfahrung der behandelnden Chirurgen im Sinne eines möglichen Trainingseffekts in der Verumgruppe verringert, da alle Patienten der Verumgruppe nach der Kontrollgruppe operiert wurden. Andererseits lässt sich aber auch spekulieren, dass sich die Operationsdauer durch den Einsatz von SeraSeal® vermindert hat, da die Blutungen aus den Venae emissariae schneller und suffizienter gestillt werden konnten, und die Chirurgen somit weniger Zeit zur Blutstillung aufwenden mussten und der Transfusionsbedarf deswegen niedriger war.

## 4.5 Nebenwirkungen

Die Patienten wurden standardmäßig intraoperativ sowie postoperativ überwacht, um mögliche Komplikationen durch die Operation frühzeitig feststellen und therapieren zu können. Es konnten in der Verumgruppe keinerlei Komplikationen, Wundheilungsstörungen oder andere Nebenwirkungen der Therapie mit SeraSeal® festgestellt werden. Dies ist von besonderem Stellenwert, da SeraSeal® in unserer Arbeit in einer Population von Kindern verwendet wurde, für die wenige Daten existieren.

Es wurde im Rahmen dieser Arbeit keine Safety-Studie durchgeführt und die Fallzahl in der Arbeit ist zu klein, um auf deren Basis ein generelles Nebenwirkungsprofil von SeraSeal® in der pädiatrischen Kraniosynostosenchirurgie abzuleiten.

Im Rahmen der Phasen I und II der klinischen Zulassung wurde SeraSeal® an insgesamt 227 Erwachsenen und 12 Kindern angewendet. Hierbei konnten bis auf einen Fall von Schwindel keinerlei Nebenwirkungen in einem Zeitraum von 30 Tagen postoperativ festgestellt werden (Wortham Laboratories, Inc., Unterlagen zum Zulassungsverfahren).

Auch andere Toxizitätsstudien über SeraSeal® zeigten keine systemischen Nebenwirkungen. Es wurden keine Anzeichen von Hypotonie, Entzündung oder Erythemen entdeckt, selbst bei exogen applizierten Mengen vom 10- bis zum 100-fachen der durchschnittlichen Dosierung. Jedoch muss erwähnt werden, dass SeraSeal® bovine Proteine enthält und somit bei Patienten kontraindiziert ist, welche auf solche allergisch reagieren. Dies dürfte aber nach allgemeiner Annahme weniger als 0,05 Prozent der Bevölkerung betreffen. In seltenen Fällen sind allergische oder anaphylaktische Reaktionen möglich, auch wenn im Verlauf der klinischen Studien keinerlei dieser Komplikationen aufgetreten sind (*Xerasal*).

## 4.6 Einschränkungen

Die Studie hat ein paar potenzielle Einschränkungen. Sie wurde als nicht randomisierte, nicht verblindete Beobachtungsstudie mit präoperativer Verumgruppe und retrospektiver Kontrollgruppe entworfen. Dieses Design stellt auch die Hauptlimitation in der Aussagekraft der Arbeit dar, da es mit gewissen Einschränkungen einhergeht. So kann die Studie niemals den Evidenzgrad einer randomisierten, kontrollierten, verblindeten Studie erreichen und sie unterliegt prinzipiell den Gefahren eines Bias (*Kleist 2010*).

Ein möglicher Confounder kann der unterschiedliche Gebrauch von Kolloiden in beiden Gruppen sein. So wurde überwiegend HES in der Kontrollgruppe als Kolloid verwendet, während in der SeraSeal®-Gruppe überwiegend Albumin verwendet wurde. Dies beruhte auf dem Rote-Hand-Brief für HES, der am 12. November 2013 veröffentlicht wurde und auf Grund von Sicherheitsbedenken die Verwendung von HES stark einschränkte.

Als Konsequenz wurde HES in der Kontrollgruppe öfter verwendet als in der Verumgruppe. Um den Einfluss auf den höheren intraoperativen Transfusionsbedarf der Kontrollgruppe in unserer Studie zu evaluieren, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Diese ergab, dass der Unterschied zwischen der SeraSeal®- und der Kontrollgruppe nicht nur bei einem einfachen Zweigruppenvergleich erkennbar war, sondern auch fortbestand, nachdem die Gabe von Plasmaexpandern HES und Albumin als Kovariaten im multiplen Regressionsmodell berücksichtigt wurden.

Der überwiegende Gebrauch von HES in der Kontrollgruppe hatte somit keinen erkennbaren Einfluss auf den erhöhten Transfusionsbedarf der Kontrollgruppe.

Obwohl es keinen vorgegebenen, für alle Kinder geltenden, absoluten Hämoglobinwert als Schwellenwert zur Transfusion gegeben hat, waren die Trigger zur Transfusion in beiden Gruppen die gleichen. Auch gab es in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied betreffend den am niedrigsten akzeptierten Hämoglobinwert intraoperativ.

## **4.7 Schlussfolgerung**

Die zweite Säule des PBM umfasst, wie in Kapitel 1.6.2 aufgezählt, eine Vielzahl von möglichen Maßnahmen um den Blutverlust und den Transfusionsbedarf perioperativ zu senken. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass SeraSeal® möglicherweise ein großes Potential dazu hat, im Rahmen dieser zweiten Säule des PBM den Transfusionsbedarf in der pädiatrischen Kraniosynostosenchirurgie zu vermindern. Welche Bedeutung SeraSeal® zurzeit hat, kann durch diese eine Studie jedoch nicht ausreichend beantwortet werden. Hierzu müssten weitere, randomisierte, kontrollierte Studien zum Einsatz von SeraSeal® durchgeführt werden, um unser Ergebnis zu evaluieren und vergleichen zu können, um so nicht nur das Outcome in der Kraniosynostosenchirurgie, sondern auch bei anderen operativen Eingriffen verbessern zu können.

## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Bei der pädiatrischen Kraniosynostosenchirurgie ist der hohe Blutverlust, besonders aus den Venae emissariae, eine der schwerwiegendsten Komplikationen, der einen erhöhten Transfusionsbedarf an allogenem Erythrozytenkonzentrat (EK) und menschlichem Blutplasma zur Folge hat. Der Blutverlust aus den Venae emissariae wird standardmäßig durch den Gebrauch von Knochenwachs minimiert, womit eine zufriedenstellende Blutstillung nur sehr schwer und oftmals gar nicht komplett gelingt. SeraSeal® ist ein aus Gerinnungsfaktoren bestehendes, neuartiges Hämostatikum, welches bei topischer Anwendung die körpereigene Blutgerinnung unterstützt und katalysiert und so möglicherweise den Transfusionsbedarf bei zusätzlicher Anwendung zu Knochenwachs reduzieren kann.

### **Material und Methoden**

Die Studie wurde entworfen als Beobachtungsstudie mit retrospektiver Kontrollgruppe (23 Kinder, operiert zwischen April 2009 und September 2012), deren Blutungen aus den Venae emissariae während der Operation nur mit Knochenwachs behandelt wurden, und einer konsekutiv rekrutierten, prospektiven Verumgruppe (12 Kinder, operiert zwischen September 2012 und Januar 2014), bei welcher zusätzlich SeraSeal® zum Einsatz kam.

Alle eingeschlossenen Kinder waren zwischen sechs Monate und zweieinhalb Jahre alt, litten ausschließlich an nicht syndromal bedingten Kraniosynostosen und wurden alle vom selben Chirurgenteam operiert. Als Hauptzielgröße diente das Volumen an allogenem EK, welches jedem einzelnen Patienten intraoperativ transfundiert werden musste. Nebenzielgrößen waren das post- sowie das perioperativ transfundierte Volumen an allogenem EK, an humanem Plasma, an Thrombozytenkonzentraten (TK) sowie an Fibrinogen; ebenso das prä- und postoperative Labor sowie allgemeine Parameter wie auch der operative Verlauf.

## **Ergebnisse**

Bei vergleichbaren Bedingungen beider Gruppen zeigte sich für die Verumgruppe eine signifikante Reduktion an transfundiertem, allogenen EK intraoperativ (-44,5 Prozent,  $p < 0,05$ ) sowie intraoperativ und postoperativ zusammen (-59,3 Prozent,  $p < 0,05$ ).

In der Kontrollgruppe benötigten 17 (73,9 Prozent) Patienten humanes Plasma, wobei nur 4 (33,3 Prozent) Kinder in der SeraSeal®-Gruppe humanes Plasma benötigten ( $p < 0,05$ ).

Bei der verabreichten Menge an Fibrinogen sowie an TK konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Bezüglich der übrigen Nebenzielgrößen konnten keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt werden.

## **Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit lässt vermuten, dass SeraSeal® möglicherweise ein starkes Potential dazu hat, den Transfusionsbedarf bei der chirurgischen Therapie von Kindern mit Kraniosynostosen zu reduzieren. Allerdings kann die Studie auf Grund der geringen Fallzahl nur als eine Hypothesen-generierende Pilotstudie gesehen werden. Dieser Effekt von SeraSeal® sollte nicht nur in der Kraniosynostosenchirurgie, sondern auch in anderen chirurgischen Bereichen in groß angelegten, prospektiv designten Studien evaluiert werden, um so möglicherweise nicht nur das Outcome in der Kraniosynostosenchirurgie, sondern auch in anderen operativen Bereichen zu verbessern.

## 6 Literaturverzeichnis

Abrams, J. (2012). "Die lokale Anwendung von Tranexamsäure in der HNO-Chirurgie." HNO **60**(11): 1014-1018.

Achneck, H. E., B. Sileshi, R. M. Jamiolkowski, D. M. Albala, M. L. Shapiro und J. H. Lawson (2010). "A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use." Ann Surg **251**(2): 217-228.

Ali, A., M. K. Auvinen und J. Rautonen (2010). "The aging population poses a global challenge for blood services." Transfusion **50**(3): 584-588.

Amtsmitteilung (2013). "Sicherheit von Blut und Blutprodukten angesichts aktueller Berichte über die Übertragbarkeit der Alzheimer-Krankheit im Tierexperiment." Bundesgesundheitsbl **56**: 585-589.

Anderson, F. M. und L. Geiger (1965). "Craniosynostosis: A Survey of 204 Cases." J Neurosurg **22**: 229-240.

Anderson, K. C. und H. J. Weinstein (1990). "Transfusion-associated graft-versus-host disease." N Engl J Med **323**(5): 315-321.

Atzil, S., M. Arad, A. Glasner, N. Abiri, R. Avraham, K. Greenfeld, E. Rosenne, B. Beilin und S. Ben-Eliyahu (2008). "Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes." Anesthesiology **109**(6): 989-997.

Bisbe, E. und L. Molto (2013). "Pillar 2: minimising bleeding and blood loss." Best Pract Res Clin Anaesthesiol **27**(1): 99-110.

Blackwell, K. E., D. A. Ross, P. Kapur und T. C. Calcaterra (1993). "Propofol for maintenance of general anesthesia: a technique to limit blood loss during endoscopic sinus surgery." Am J Otolaryngol **14**(4): 262-266.

Bochukova, E. G., T. Roscioli, D. J. Hedges, I. B. Taylor, D. Johnson, D. J. David, P. L. Deininger und A. O. Wilkie (2009). "Rare mutations of FGFR2 causing apert syndrome: identification of the first partial gene deletion, and an Alu element insertion from a new subfamily." Hum Mutat **30**(2): 204-211.

Bundesärztekammer. (2014). "Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten."  
[http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf), (abgefragt am 21.Juni 2016).

Cabrales, P., M. Intaglietta und A. G. Tsai (2007). "Transfusion restores blood viscosity and reinstates microvascular conditions from hemorrhagic shock independent of oxygen carrying capacity." Resuscitation **75**(1): 124-134.

Cohen, M. M. (1989). The Etiology of Craniosynostosis. Scientific Foundations and Surgical Treatment of Craniosynostosis. J. A. Persing, M. T. Edgerton und J. A. Jane, Williams & Wilkins.

Cohen, M. M. und R. E. MacLean (2000). Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation, and Management, 2nd ed. New York, Oxford University Press.

Cohen, M. M. J. (1980). "Perspectives on Craniosynostosis (Editorial Review)." West J Med **132**(6): 507-513.

Colombo, G. L., D. Bettoni, S. Di Matteo, C. Grumi, C. Molon, D. Spinelli, G. Mauro, A. Tarozzo und G. M. Bruno (2014). "Economic and outcomes consequences of TachoSil(R): a systematic review." Vasc Health Risk Manag **10**: 569-575.

Cournot, M. P., F. Assari-Merabtene, C. Vauzelle-Gardier und E. Elefant (2005). "[Maternal cigarette smoking during pregnancy and malformations]." J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) **34 Spec No 1**: 3S124-129.

Crantford, J. C., B. C. Wood, J. R. Claiborne, D. G. Ririe, D. E. Couture, J. T. Thompson und L. R. David (2015). "Evaluating the safety and efficacy of tranexamic acid administration in pediatric cranial vault reconstruction." J Craniofac Surg **26**(1): 104-107.

Dadure, C., M. Sauter, S. Bringuier, M. Bigorre, O. Raux, A. Rochette, N. Canaud und X. Capdevila (2011). "Intraoperative tranexamic acid reduces blood transfusion in children undergoing craniosynostosis surgery: a randomized double-blind study." Anesthesiology **114**(4): 856-861.

Daubenton, L. J. M. (1764). "Mémoire sur les differences de la situation du grand trou occipital dans l'homme et dans les animaux." Mem. Acad. Sci **66**: 568-575.

Debeir, J., L. Noel, J. Aullen, C. Frette, F. Sari, M. P. Mai und A. Cosson (1999). "The French haemovigilance system." Vox Sang **77**(2): 77-81.

Deitenbeck, R., K. Müller, H. Gatzionis, B. Just und A. Reil (2012). "Der besondere Fall - Posttransfusionelle Purpura (PTP)." Hämotherapie **18**: 40-44.

Derderian, C. und J. Seaward (2012). "Syndromic craniosynostosis." Semin Plast Surg **26**(2): 64-75.

Enriquez, L. J. und L. Shore-Lesserson (2009). "Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms." Br J Anaesth **103 Suppl 1**: i14-22.

Faberowski, L. W., S. Black und J. P. Mickle (1999). "Blood loss and transfusion practice in the perioperative management of craniosynostosis repair." J Neurosurg Anesthesiol **11**(3): 167-172.



Farmer, S. und A. Hofmann (2013). Transfusion und Outcome. Patient Blood Management. H. Gombotz, K. Zacharowski und D. R. Spahn, Georg Thieme Verlag: 30-38.

FDA. (2015). "Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2014."

<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM459461.pdf>, (abgefragt am 21.Juni 2016).

Fearon, J. A., T. K. Cook und M. Herbert (2014). "Effects of Hypotensive Anesthesia on Blood Transfusion Rates in Craniosynostosis Corrections." Plast Reconstr Surg **133**(5): 1133-1136.

Fearon, J. A. und J. Weinthal (2002). "The use of recombinant erythropoietin in the reduction of blood transfusion rates in craniosynostosis repair in infants and children." Plast Reconstr Surg **109**(7): 2190-2196.

Ferlitsch, A., A. Puspok, S. Bota, F. Wewalka, R. Schoefl, E. Brownstone, C. Madl, H. Lenzen, T. O. Lankisch, W. Dolak, M. H. Trauner und M. Ferlitsch (2015). "Efficacy and safety of bovine activated factors IIa/VIIa/IXa/Xa in patients with active gastrointestinal bleeding: a proof of concept study." Endoscopy.

Freudlsperger, C., G. Castrillón-Oberndorfer, J. Hoffmann und M. Engel (2013). "Isolierte, nichtsyndromale Kraniosynostosen." MKG-Chirurg **6**: 301-313.

Gall, F. J. (1798). Schreiben über seinen bereits geendigten Prodomus über die Verrichtungen des Gehirns der Menschen und der Thiere. J. F. Retzer. Weimar, Wieland, C.M.: 311-332.

Gattinger, B. und J. Obwegeser (2002). Chirurgische Kieferorthopädie und kraniofaziale Fehlbildungschirurgie. Spezielle Chirurgie. N. Schwenzer und M. Ehrenfeld, Georg Thieme Verlag.

Gault, D. T., D. Renier, D. Marchac und B. M. Jones (1992). "Intracranial pressure and intracranial volume in children with craniosynostosis." Plast Reconstr Surg **90**(3): 377-381.

Geisen, C., M. M. Müller und E. Seifried (2013). Anforderungen an die moderne Transfusionsmedizin. Patient Blood Management. H. Gombotz, K. Zacharowski und D. R. Spahn, Georg Thieme Verlag: 16-25.

Gibbs, L., A. Kakis, P. Weinstein und J. E. Conte, Jr. (2004). "Bone wax as a risk factor for surgical-site infection following neurospinal surgery." Infect Control Hosp Epidemiol **25**(4): 346-348.

Gombotz, H. (2013). Patient-Blood-Management-Konzept. Patient Blood Management. H. Gombotz, K. Zacharowski und D. R. Spahn, Georg Thieme Verlag: 47-52.

Gombotz, H., A. Hofman, P. Rehak und J. Kurz (2011). "[Patient blood management (part 2). Practice: the 3 pillars]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **46**(7-8): 466-474.

Gombotz, H., A. Hofmann, P. Rehak und J. Kurz (2011). "[Patient blood management (part 1) - patient-specific concept to reduce and avoid anemia, blood loss and transfusion]." Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther **46**(6): 396-401.

Gombotz, H., P. H. Rehak, A. Shander und A. Hofmann (2007). "Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study." Transfusion **47**(8): 1468-1480.

Gombotz, H., D. R. Spahn und K. Zacharowski (2013). Vorwort. Patient Blood Management. H. Gombotz, K. Zacharowski und D. R. Spahn, Thieme Verlag: 6-7.

Goobie, S. (2013). "The case for the use of tranexamic acid." Paediatr Anaesth **23**(3): 281-284.

Goobie, S. M., P. M. Meier, L. M. Pereira, F. X. McGowan, R. P. Prescilla, L. A. Scharp, G. F. Rogers, M. R. Proctor, J. G. Meara, S. G. Soriano, D. Zurakowski und N. F. Sethna (2011). "Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostygnosis surgery: a double-blind, placebo-controlled trial." Anesthesiology **114**(4): 862-871.

Goodman, A. M., M. M. Pollack, K. M. Patel und N. L. Luban (2003). "Pediatric red blood cell transfusions increase resource use." J Pediatr **142**(2): 123-127.

Gould, S. J. (1981). The Mismeasure of Man, W. W. Norton & Company.

Granville-Chapman, J., N. Jacobs und M. J. Midwinter (2011). "Pre-hospital haemostatic dressings: a systematic review." Injury **42**(5): 447-459.

Haas, T., S. Goobie, N. Spielmann, M. Weiss und M. Schmugge (2014). "Improvements in patient blood management for pediatric craniostygnosis surgery using a ROTEM -assisted strategy - feasibility and costs." Paediatr Anaesth.

Hansen, E., V. Bechmann und J. Altmepfen (2002). "Intraoperative blood salvage in cancer surgery: safe and effective?" Transfus Apher Sci **27**(2): 153-157.

Hebert, P. C., G. Wells, M. A. Blajchman, J. Marshall, C. Martin, G. Pagliarello, M. Tweeddale, I. Schweitzer und E. Yetisir (1999). "A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group." N Engl J Med **340**(6): 409-417.

Heddle, N. M. (1999). "Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions." Curr Opin Hematol **6**(6): 420-426.

Helfaer, M. A., B. S. Carson, C. S. James, J. Gates, D. Della-Lana und C. Vander Kolk (1998). "Increased hematocrit and decreased transfusion requirements in children given erythropoietin before undergoing craniofacial surgery." J Neurosurg **88**(4): 704-708.

Henry, D., P. Carless, D. Fergusson und A. Laupacis (2009). "The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis." CMAJ **180**(2): 183-193.

Hill, J., J. Little und T. Ford (2013). "Bone wax: a foreign body/giant cell reaction in the foot." Foot Ankle Spec **6**(3): 236-238.

Hofmann, A. (2013). Reduktion der Nachfrage von Blutprodukten durch PBM. Patient Blood Management. H. Gombotz, K. Zacharowski und D. R. Spahn, Georg-Thieme-Verlag: 38-47.

Hunter, A. G. und N. L. Rudd (1976). "Craniosynostosis. I. Sagittal synostosis: its genetics and associated clinical findings in 214 patients who lacked involvement of the coronal suture(s)." Teratology **14**(2): 185-193.

Imai, K., K. Tsujiguchi, C. Toda, E. Enoki, K. C. Sung, H. Sakamoto, S. Kitano, M. Hatoko und S. Tajima (1999). "Reduction of operating time and blood transfusion for craniosynostosis by simulated surgery using three-dimensional solid models." Neurol Med Chir (Tokyo) **39**(6): 423-426; discussion 427.

Isbister, J. P., A. Shander, D. R. Spahn, J. Erhard, S. L. Farmer und A. Hofmann (2011). "Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation." Transfus Med Rev **25**(2): 89-101.

Jabs, E. W., U. Muller, X. Li, L. Ma, W. Luo, I. S. Haworth, I. Klisak, R. Sparkes, M. L. Warman, J. B. Mulliken und et al. (1993). "A mutation in the homeodomain of the human MSX2 gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis." Cell **75**(3): 443-450.

Jezela-Stanek, A. und M. Krajewska-Walasek (2013). "Genetic causes of syndromic craniosynostoses." Eur J Paediatr Neurol **17**(3): 221-224.

Jimenez, D. F. und C. M. Barone (1995). "Intraoperative autologous blood transfusion in the surgical correction of craniosynostosis." Neurosurgery **37**(6): 1075-1079.

Karim, F., B. Moiz, N. Shamsuddin, S. Naz und M. Khurshid (2014). "Root cause analysis of non-infectious transfusion complications and the lessons learnt." Transfus Apher Sci **50**(1): 111-117.

Kimonis, V., J. A. Gold, T. L. Hoffman, J. Panchal und S. A. Boyadjiev (2007). "Genetics of craniosynostosis." Semin Pediatr Neurol **14**(3): 150-161.

King, K. E., R. S. Shirey, S. K. Thoman, D. Bensen-Kennedy, W. S. Tanz und P. M. Ness (2004). "Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs." Transfusion **44**(1): 25-29.

Kleist, P. (2010). "Bias in Beobachtungsstudien." Swiss Medical Forum **10**(35): 580-583.

Kopko, P. M. (2010). "Transfusion-related acute lung injury." J Infus Nurs **33**(1): 32-37.

Koscielny, J. und C. Jámbo (2008). "Perioperativer Einsatz von Antifibrinolytika." Vascular Care **15**(2): 32-51.

- Krajewski, K., R. K. Ashley, N. Pung, S. Wald, J. Lazareff, H. K. Kawamoto und J. P. Bradley (2008). "Successful blood conservation during craniostomostic correction with dual therapy using procrit and cell saver." J Craniofac Surg **19**(1): 101-105.
- Lajeunie, E., M. Le Merrer, C. Bonaiti-Pellie, D. Marchac und D. Renier (1995). "Genetic study of nonsyndromic coronal craniostomostosis." Am J Med Genet **55**(4): 500-504.
- Lajeunie, E., M. Le Merrer, C. Bonaiti-Pellie, D. Marchac und D. Renier (1996). "Genetic study of scaphocephaly." Am J Med Genet **62**(3): 282-285.
- Lavoie, J. (2011). "Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients." Paediatr Anaesth **21**(1): 14-24.
- Lee, H. Q., J. M. Hutson, A. C. Wray, P. A. Lo, D. K. Chong, A. D. Holmes und A. L. Greensmith (2012). "Changing epidemiology of nonsyndromic craniostomostosis and revisiting the risk factors." J Craniofac Surg **23**(5): 1245-1251.
- Marchac, D. und D. Renier (1982). Craniofacial surgery for craniostomostosis. Boston, Little, Brown.
- Marik, P. E. und H. L. Corwin (2008). "Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature." Crit Care Med **36**(9): 2667-2674.
- Maugans, T. A., D. Martin, J. Taylor, S. Salisbury und G. Istaphanous (2011). "Comparative analysis of tranexamic acid use in minimally invasive versus open craniostomostosis procedures." J Craniofac Surg **22**(5): 1772-1778.
- McCarthy, J. G. (1989). Foreword. Scientific Foundations and Surgical Treatment of Craniostomostosis. J. A. Persing, M. T. Edgerton und J. A. Jane, Williams & Wilkins.
- Meneghini, L., N. Zadra, V. Aneloni, S. Metrangolo, R. Faggin und F. Giusti (2003). "Erythropoietin therapy and acute preoperative normovolaemic haemodilution in infants undergoing craniostomostosis surgery." Paediatr Anaesth **13**(5): 392-396.
- Moss, M. L. (1959). "The pathogenesis of premature cranial synostosis in man." Acta Anat (Basel) **37**: 351-370.
- Munoz, M., S. Gomez-Ramirez, S. Kozek-Langeneker, A. Shander, T. Richards, J. Pavia, H. Kehlet, A. G. Acheson, C. Evans, R. Raobaikady, M. Javidroozii und M. Auerbach (2015). "'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients." Br J Anaesth **115**(1): 15-24.
- Napolitano, L. M., S. Kurek, F. A. Luchette, G. L. Anderson, M. R. Bard, W. Bromberg, W. C. Chiu, M. D. Cipolle, K. D. Clancy, L. Diebel, W. S. Hoff, K. M. Hughes, I. Munshi, D. Nayduch, R. Sandhu, J. A. Yelon, H. L. Corwin, P. S. Barie, S. A. Tisherman, P. C. Hebert, E. P. M. Workgroup und M. American College of Critical Care Medicine Taskforce of the Society of Critical Care (2009). "Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care." J Trauma **67**(6): 1439-1442.

- Narick, C., D. J. Triulzi und M. H. Yazer (2012). "Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion." Transfusion **52**(1): 160-165.
- Nguyen, T. T., S. Hill, T. M. Austin, G. M. Whitney, J. C. Wellons, 3rd und H. V. Lam (2015). "Use of blood-sparing surgical techniques and transfusion algorithms: association with decreased blood administration in children undergoing primary open craniosynostosis repair." J Neurosurg Pediatr: 1-8.
- Orliaguet, G. A., M. Bruyere, P. G. Meyer, S. Blanot, D. Renier und P. A. Carli (2003). "Comparison of perioperative blood salvage and postoperative reinfusion of drained blood during surgical correction of craniosynostosis in infants." Paediatr Anaesth **13**(9): 797-804.
- Otto, A. W. (1830). Lehrbuch der pathologischen anatomie des menschen und der thiere. Berlin, Ruecker.
- Palmieri, T. L., D. M. Caruso, K. N. Foster, B. A. Cairns, M. D. Peck, R. L. Gamelli, D. W. Mazingo, R. J. Kagan, W. Wahl, N. A. Kemalyan, J. S. Fish, M. Gomez, R. L. Sheridan, L. D. Faucher, B. A. Latenser, N. S. Gibran, R. L. Klein, L. D. Solem, J. R. Saffle, S. E. Morris, J. C. Jeng, D. Voigt, P. A. Howard, F. Molitor, D. G. Greenhalgh und G. American Burn Association Burn Multicenter Trials (2006). "Effect of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study." Crit Care Med **34**(6): 1602-1607.
- Panigrahi, I. (2011). "Craniosynostosis genetics: The mystery unfolds." Indian J Hum Genet **17**(2): 48-53.
- Park, E. A. und G. F. Powers (1920). "Acrocephaly and scaphocephaly with symmetrically distributed malformations of the extremities." Am J Dis Child **20**: 235-315.
- Persing, J. A., M. T. Edgerton und J. A. Jane (1989). Scientific Foundations and Surgical Treatment of Craniosynostosis, Williams & Wilkins.
- Persing, J. A., J. A. Jane und M. Shaffrey (1989). "Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work." Plast Reconstr Surg **83**(4): 738-742.
- Pietrini, D. (2013). "Intraoperative management of blood loss during craniosynostosis surgery." Paediatr Anaesth **23**(3): 278-280.
- Rana, R., E. R. Fernandez-Perez, S. A. Khan, S. Rana, J. L. Winters, T. G. Lesnick, S. B. Moore und O. Gajic (2006). "Transfusion-related acute lung injury and pulmonary edema in critically ill patients: a retrospective study." Transfusion **46**(9): 1478-1483.
- Raposo-Amaral, C. E., A. B. Almeida, G. Paschoal, D. F. Bueno, L. C. Vulcano, M. R. Passos-Bueno und N. Alonso (2011). "Histological and radiological changes in cranial bone in the presence of bone wax." Acta Cir Bras **26**(4): 274-278.
- Renier, D., E. Lajeunie, E. Arnaud und D. Marchac (2000). "Management of craniosynostoses." Childs Nerv Syst **16**(10-11): 645-658.

Roberts, J. R. und P. P. Rickham (1970). "Craniostenosis following Holter valve operation." Dev Med Child Neurol Suppl **22**: Suppl 22:145+.

Royston, D. (2015). "The current place of aprotinin in the management of bleeding." Anaesthesia **70 Suppl 1**: 46-e17.

Salim, A., P. Hadjizacharia, J. DuBose, C. Brown, K. Inaba, L. Chan und D. R. Margulies (2008). "Role of anemia in traumatic brain injury." J Am Coll Surg **207**(3): 398-406.

Sanger, C., L. David und L. Argenta (2014). "Latest trends in minimally invasive synostosis surgery: a review." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **22**(4): 316-321.

Sarani, B., W. J. Dunkman, L. Dean, S. Sonnad, J. I. Rohrbach und V. H. Gracias (2008). "Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection." Crit Care Med **36**(4): 1114-1118.

Schmidt, C. M., O. Turrini, P. Parikh, M. G. House, N. J. Zyromski, A. Nakeeb, T. J. Howard, H. A. Pitt und K. D. Lillemoe (2010). "Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy: a single-institution experience." Arch Surg **145**(7): 634-640.

Schuchart, S. (2011). "Körperbilder: Leonardo da Vinci (1452-1519) - Der Mensch als Maß aller Dinge." Deutsches Ärzteblatt **108**(45): 64.

Schüller, A. (1929). "Craniostenosis." Radiology **13**: 377-382.

Segal, J. B., W. H. Dzik und N. Transfusion Medicine/Hemostasis Clinical Trials (2005). "Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review." Transfusion **45**(9): 1413-1425.

Seifried, E., H. Klueter, C. Weidmann, T. Staudenmaier, H. Schrezenmeier, R. Henschler, A. Greinacher und M. M. Mueller (2011). "How much blood is needed?" Vox Sang **100**(1): 10-21.

Shander, A., A. Hofmann, S. Ozawa, O. M. Theusinger, H. Gombotz und D. R. Spahn (2010). "Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals." Transfusion **50**(4): 753-765.

Stricker, P. A., J. E. Fiadjoe und D. R. Jobes (2012). "Factors influencing blood loss and allogeneic blood transfusion practice in craniosynostosis surgery." Paediatr Anaesth **22**(3): 298-299.

Stricker, P. A., J. E. Fiadjoe, T. J. Kilbaugh, E. Y. Pruitt, J. A. Taylor, S. P. Bartlett und J. J. McCloskey (2012). "Effect of transfusion guidelines on postoperative transfusion in children undergoing craniofacial reconstruction surgery." Pediatr Crit Care Med **13**(6): e357-362.

Stricker, P. A., T. L. Shaw, D. G. Desouza, S. V. Hernandez, S. P. Bartlett, D. F. Friedman, D. A. Sesok-Pizzini und D. R. Jobes (2010). "Blood loss, replacement, and associated morbidity in infants and children undergoing craniofacial surgery." Paediatr Anaesth **20**(2): 150-159.

Striebel, H. W. (2012). Anästhesie bei Kindern, Schattauer.

Strobel, E. (2004). "Hämolytische Transfusionsreaktionen." Hämotherapie: 5-27.

Trentino, K. M., S. L. Farmer, S. G. Swain, S. A. Burrows, A. Hofmann, R. Ienco, W. Pavey, F. F. Daly, A. Van Niekerk, S. A. Webb, S. Towler und M. F. Leahy (2014). "Increased hospital costs associated with red blood cell transfusion." Transfusion.

Tsai, A. G., A. Hofmann, P. Cabrales und M. Intaglietta (2010). "Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with "fresh" and "old" red blood cells: the experimental evidence." Transfus Apher Sci **43**(1): 69-78.

Tseng, J. F., P. W. Pisters, J. E. Lee, H. Wang, H. F. Gomez, C. C. Sun und D. B. Evans (2007). "The learning curve in pancreatic surgery." Surgery **141**(5): 694-701.

Tuncbilek, G., I. Vargel, A. Erdem, M. E. Mavili, K. Benli und Y. Erk (2005). "Blood loss and transfusion rates during repair of craniofacial deformities." J Craniofac Surg **16**(1): 59-62.

Uemura, T., T. Hayashi, Y. Furukawa, N. Mitsukawa, A. Yoshikawa und T. Jinnai (2001). "Surgical program for craniosynostosis using three-dimensional solid model, combined with autologous blood transfusion in a Japanese craniofacial unit." J Craniofac Surg **12**(5): 479-484.

Ursitti, F., T. Fadda, L. Papetti, M. Pagnoni, F. Nicita, G. Iannetti und A. Spalice (2011). "Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis." Acta Paediatr **100**(9): 1185-1194.

van Uitert, A., J. H. Megens, C. C. Breugem, B. M. Stubenitsky, K. S. Han und J. C. de Graaff (2011). "Factors influencing blood loss and allogeneic blood transfusion practice in craniosynostosis surgery." Paediatr Anaesth **21**(12): 1192-1197.

Vega, R. A., C. Lyon, J. F. Kierce, G. W. Tye, A. M. Ritter und J. L. Rhodes (2014). "Minimizing transfusion requirements for children undergoing craniosynostosis repair: the CHoR protocol." J Neurosurg Pediatr **14**(2): 190-195.

Virchow, R. (1851/1852). "Über den Cretinismus, namentlich in Franken und über pathologische Schädelformen." Verh Phys Med Ges Würzburg **2**: 230-271.

von Heymann, C. und M. Krämer (2011). "Kostenreduktion im Krankenhaus; Transfusionswesen: Kann die Behandlung der präoperativen Anämie Kosten reduzieren?" AINS **46**: 648-653.

Wagner, W. R., J. M. Pachence, J. Ristich und P. C. Johnson (1996). "Comparative in vitro analysis of topical hemostatic agents." J Surg Res **66**(2): 100-108.

Weinberg, J. A., G. McGwin, Jr., M. B. Marques, S. A. Cherry, 3rd, D. A. Reiff, J. D. Kerby und L. W. Rue, 3rd (2008). "Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes?" J Trauma **65**(4): 794-798.

Wellisz, T., Y. H. An, X. Wen, Q. Kang, C. M. Hill und J. K. Armstrong (2008). "Infection rates and healing using bone wax and a soluble polymer material." Clin Orthop Relat Res **466**(2): 481-486.

White, N., R. Marcus, S. Dover, G. Solanki, H. Nishikawa, C. Millar und E. D. Carver (2009). "Predictors of blood loss in fronto-orbital advancement and remodeling." J Craniofac Surg **20**(2): 378-381.

Wilkie, A. O. (1997). "Craniosynostosis: genes and mechanisms." Hum Mol Genet **6**(10): 1647-1656.

Williamson, L., H. Cohen, E. Love, H. Jones, A. Todd und K. Soldan (2000). "The Serious Hazards of Transfusion (SHOT) initiative: the UK approach to haemovigilance." Vox Sang **78 Suppl 2**: 291-295.

Wolvius, E. B. und K. G. van der Wal (2003). "Bone wax as a cause of a foreign body granuloma in a cranial defect: a case report." Int J Oral Maxillofac Surg **32**(6): 656-658.

Xerasal. "Product Information SeraSeal®." <http://www.xerasal.ch/seraseal>, (abgefragt am 21.Juni 2016).

Zöller, J., A. Kübler, W. Lorber und J. Mühling (2003). Kraniofaziale Chirurgie, Georg Thieme Verlag.

Zöller, J. und J. Mühling (2012). Kraniofaziale Chirurgie. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. J.-E. Hausamen, E. Machtens, J. F. Reuther et al., Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 417-438.



## 7 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Graphische Darstellung von Alter (Monate) und Gewicht (Kilogramm) zum Zeitpunkt der Operation.</i>	36
<i>Abbildung 2: Graphische Darstellung ausgewählter Werte des einfachen Blutbilds präoperativ.</i>	38
<i>Abbildung 3: Graphische Darstellung vom Anteil an Lymphozyten (Prozent) anhand des Differentialblutbilds und dem gemessenen CRP-Wert (mg/dl) präoperativ.</i>	39
<i>Abbildung 4: Graphische Darstellung der präoperativen Gerinnungssituation.</i>	40
<i>Abbildung 5: Graphische Darstellung der Hauptzielgröße „Benötigtes Volumen an allogenem EK (ml) während der Operation“. *P &lt; 0,05</i>	43
<i>Abbildung 6: Graphische Darstellung des Volumens an allogenem EK (ml) transfundiert bis 2 Tage postoperativ.</i>	44
<i>Abbildung 7: Graphische Darstellung des Volumens an perioperativ transfundiertem EK (ml). *P &lt; 0,05</i>	45
<i>Abbildung 8: Graphische Darstellung des retransfundierten Blutvolumens aus dem Cellsaver (ml).</i>	46
<i>Abbildung 9: Graphische Darstellung der Operationsdauer (Schnitt bis Naht in Minuten). *P &lt; 0,05</i>	48
<i>Abbildung 10: Graphische Darstellung der Gesamtliegedauer (=Intensivstation + Station in Tagen) und der Liegedauer auf der Intensivstation (Tage). *P &lt; 0,05</i>	49
<i>Abbildung 11: Graphische Darstellung vom Anteil an Lymphozyten (Prozent) anhand des Differentialblutbilds und von dem gemessenen CRP-Wert (mg/dl) postoperativ. *P &lt; 0,05</i>	51
<i>Abbildung 12: Graphische Darstellung ausgewählter Werte des einfachen Blutbilds postoperativ.</i>	52

## 8 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Allgemeine Parameter .....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 2: Präoperatives Labor.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 3: Transfusionsbedarf.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 4: Auswirkung unterschiedlicher Kolloide auf den intraoperativen Transfusionsbedarf.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 5: Operativer Verlauf .....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 6: Postoperatives Labor .....</i>	<i>53</i>

## 9 Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
AG	Aktiengesellschaft
AKH	Allgemeines Krankenhaus
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute respiratory distress syndrome (Akutes progressives Lungenversagen)
ASA	American Society of Anesthesiologists
BÄK	Bundesärztekammer
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CMV	Cytomegalievirus
CO	Compagnie
CRP	C-reaktives Protein
DFSD	Dry Fibrin Sealant Dressing
dl	Deziliter
Dr. med. dent.	Doktor medicinae dentariae
Dr. med. univ.	Doktor medicinae universae
Dr. med.	Doktor medicinae
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EFNB	Ephrin B
EK	Erythrozytenkonzentrate
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii, et aliae, et alia (und andere)
etc.	et cetera (und so weiter)
FBN1	Fibrillin 1

FDA	Food and Drug Administration (Behörde für Lebens- und Arzneimittel)
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
fl	Femtoliter
g	Gramm
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HES	Hydroxyethylstärke
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen (humanes Leukozytenantigen)
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
IL	Interleukin
Inc.	Incorporated
INR	International Normalized Ratio
kg	Kilogramm
KG	Kommanditgesellschaft
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
l	Liter
LFKK	Landes-, Frauen- und Kinderklinik
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration)
MCV	Mean Corpuscular Volume (Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen)
mg	Milligramm
MKG	Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mMol	Millimol
MSX	muscle segment homeobox
PBM	Patient Blood Management
pg	Pikogramm
POR	Cytochrome P450 Oxidoreductase
Prof.	Professor
PTP	Posttransfusionelle Purpura
Q	Interquartilsabstand
RDW	Red Blood Cell Distribution Width (Erythrozytenverteilungsbreite)
ROTEM®	Rotational Thromboelastometry (Rotations-Thromb-Elastogramm)
SE	Societas Europaea
SOP	Standard Operating Procedure (Standardvorgehensweise)
T	Tausend
TACO	Transfusion Associated Circulatory Overload (Transfusionsassoziierte zirkulatorische Überladung)
ta-GvHD	Transfusion Associated Graft Versus Host Disease (Transfusionsassoziierte Graft-versus-Host-Krankheit)
TK	Thrombozytenkonzentrate
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor alpha
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury (Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
US-Dollar	United States Dollar
vCJK	Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
vs.	versus, gegen
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel

## 10 Danksagungen

Herrn Primar Dr. Dr. Michael Malek danke ich für die Überlassung dieses hochinteressanten Promotionsthemas und dafür, dass ich diese Arbeit an der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Kepler Universitätsklinikums Linz durchführen durfte. Ganz besonders bedanken möchte ich mich für die andauernde, herzliche Betreuung.

Herrn Primar Prof. Dr. Jens Meier danke ich für die stetige, umfassende Betreuung sowie für die zielgerichtete Korrektur meiner Arbeit. Besonders danke ich für das Heranführen an die wissenschaftliche Arbeitsweise und deren Abläufe.

Für die ständige Betreuung und die kritische Auseinandersetzung mit meiner Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. Matthias Jacob ganz besonders danken.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Hans Gombotz danke ich für die Mitgestaltung des Studiendesigns und die professionelle Beratung hierzu.

Herrn Dr. Klaus-Jürgen Schotten danke ich für die unkomplizierte statistische Beratung.

Herrn Dr. Alexander Crispin danke ich für die kompetente Hilfe bei der Erstellung der Regressionsanalyse.

Besonders danken möchte ich Frau Michaela Nimmervoll für die Unterstützung bei der umfangreichen Recherche von verwendeten Materialien und Produkten.

Insbesondere danken möchte ich auch meinen Eltern für ihre fortwährende, liebevolle Unterstützung.

# Eidesstattliche Versicherung

Raphael Stehrer

---

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Minimierung des Transfusionsbedarfs in der pädiatrischen Kraniosynostosenchirurgie  
durch ein neues lokales Hämostatikum (SeraSeal®)**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und  
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als  
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle  
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in  
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades  
eingereicht wurde.

Bad Hall, am 14.02.2017

---